

Aus dem Institut für Neuropathologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Jorge Cervós - Navarro

MORPHOLOGISCHE UND MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AM NUCLEUS RUBER BEI ÜBER -90-JÄHRIGEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

BEATE WEISTROFFER geb. OPPEN
Chemnitz

BERLIN 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Neuropathologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Jorge Cervós - Navarro

MORPHOLOGISCHE UND MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AM NUCLEUS RUBER BEI ÜBER -90-JÄHRIGEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

BEATE WEISTROFFER geb. OPPEN
Chemnitz

BERLIN 1976

Referent: Professor Dr. med. J. Cervós - Navarro

Korreferent: Professor Dr. med. R. Wüllenweber

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. Mai 1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	4
II. NORMALE ANATOMIE UND HISTOLOGIE DES NUCLEUS RUBER	8
III. MATERIAL UND METHODE	12
1. Material	12
2. Methode	13
2.1. Sektion	13
2.2. Einbettung und Färbungen	13
2.3. Morphometrische Messungen	14
3. Fehlerquellen	15
IV. MAKROSKOPISCHE BEFUNDE	16
1. Vorhandene Ergebnisse	16
2. Eigene Untersuchungen	17
V. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE	18
1. Ganglienzellen	18
1.1. Kleinzelliger Anteil	18
1.2. Großzelliger Anteil	20
2. Gliazellen	21
2.1. Astro- und Oligodendroglia	21
2.2. Mikroglia	21
3. Gefäße	23
4. Markscheiden	23
5. Eisen	23
VI. MORPHOMETRISCHE ERGEBNISSE	25
1. Nervenzell- und Gliazellschätzung	25
2. Flächenmessung des Nucleus ruber und Mittelhirns	26
3. Nervenzellzählung	26
VII. DISKUSSION	28
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	43
IX. TABELLEN	45
X. LITERATURVERZEICHNIS	53
LEBENS LAUF	64

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

"Die anfänglichen Hoffnungen, die pathologische von der physiologischen Hirninvolution abgrenzen zu können, wurden bald enttäuscht. Dies hat zu einer Abneigung gegenüber dem Studium der Altersveränderungen geführt, vielleicht auch zu einer gewissen Resignation."

Dies schreibt GELLERSTEDT schon 1933 zu Beginn seiner Arbeit: "Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution."

Trotz aller Schwierigkeiten hat er durch seine systematischen Untersuchungen an 50 Gehirnen sogenannter "seniler Normalfälle", unter denen sich nur 3 Über-90-jährige befanden, grundlegende Erkenntnisse gewonnen, die auch heute noch Gültigkeit haben und die Arbeit zu einem Standardwerk werden ließen.

Aufgrund der höheren Lebenserwartung ist es heute möglich, eine größere Anzahl Gehirne wesentlich älterer Menschen als früher zu untersuchen. Während GRODDECK-ROSTOCK (1939) noch von den Obduktionsergebnissen Über-80-jähriger als Angehörige des hohen Greisenalters berichtet, schreiben KECK (1956), BUSCH (1958) und SCHNACKENBERG-FREYBERG (1970) bereits von Über-90-jährigen mit zunehmender Anzahl. SATERNUS (1971) legt 5 Obduktionsbefunde Über-100-jähriger vor.

Gerade in Berlin steht aufgrund der überalterten Bevölkerung der Stadt dem Institut für Neuropathologie eine umfangreiche Sammlung von Gehirnen über-90-jährig Verstorbener zur Verfügung.

Da sich die pathologischen Altersveränderungen gewöhnlich im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt manifestieren (WÜNSCHER 1955, HALLERVORDEN 1957), kann man annehmen, daß es sich bei neurologisch unauffälligen Über-90-jährigen um eine Auslese seniler Normalfälle handelt, bei denen man die physiologische Altersinvolution besonders gut studieren kann.

Nach BÜRGER (1957) ist Altern nichts Krankhaftes, sondern ein Vorgang, der

mit der Geburt beginnt, ein normaler biologischer Vorgang, der naturnotwendig zur Erhaltung der Art gehört. Seine Definition für den Begriff "Altern" lautet: "Altern bedeutet jede irreversible Veränderung der lebenden Substanz als Funktion der Zeit."

HALLERVORDEN (1957) sieht die pathologischen Veränderungen als Steigerung physiologischen Alterns an.

O. und C. VOGT (1946) betonen, daß jedes Gehirn nach seinem eigenen persönlichen Muster altert. Sie finden sogar: "Jedes Griseum hat seine eigene spezifische Lebensgeschichte."

Seit einigen Jahren beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe des Instituts mit der Untersuchung der physiologischen Altersinvolution verschiedener Gebiete des Zentralnervensystems bei über-90-jährig Verstorbenen (SCHNEIDER/FERSZT 1971, CERVOS-NAVARRO et al 1972, KERBER/LINDENBECK 1973, EBHARDT et al 1973, FERSZT, ZADDACH, MEINHARD, HINDENBURG, WAGNER).

Detaillierte Befunde über den von mir zu untersuchenden Nucleus ruber im Senium sind bisher nicht bekannt. Die meisten Autoren erwähnen den roten Kern bei ihren Untersuchungen am senilen Gehirn nur am Rande (GELLERSTEDT 1933, VOGT 1946).

Lediglich SOLCHER (1955) beschäftigt sich ausführlicher und ausschließlich mit der senilen Involution des Nucleus ruber, indem er die Lipofusazineinlagerung in verschiedenen Lebensaltern an den von ihm aufgestellten 8 Zelltypen untersucht.

Von den zahlreichen Arbeiten über die normale Anatomie, Histologie und Neurophysiologie des roten Kerns gilt das Werk v. MONAKOWs (1909/10) als das bedeutendste. V. MONAKOW führte umfangreiche vergleichende tieranatomische und histologische Untersuchungen an verschiedenen Säugetieren und am Menschen durch. Er kam zu dem Schluß, daß der großzellige Anteil des Kerns, der beim Menschen bis auf einen kleinen Rest zurückgebildet ist, der

phylogenetisch ältere und der kleinzellige Anteil der phylogenetisch jüngere sein muß.

Auch HATSCHEK (1907), der Vorarbeiten zu v. MONAKOWs Untersuchungen geleistet hat, muß erwähnt werden. Die topographisch-anatomischen Beschreibungen des roten Kerns der Katze und des Kaninchens von DAVENPORT und RANSON (1930) und der Beschreibungen des Nucleus ruber des Menschen (SPATZ 1935, STERN 1936 u.a.) bauen hauptsächlich auf HATSCHEKs und v. MONAKOWs Grundlagen auf.

VERHAART (1962) untersucht die Verbindungen zwischen rotem Kern, unterer Olive und Nucleus dentatus.

Zytoarchitektur und Morphologie des Nucleus ruber beim Hausschwein wird von OTABE und HOROWITZ (1970) ausführlich beschrieben.

Als wichtiges Zentrum des Extrapyramidal-Motorischen-Systems ist der rote Kern oft Gegenstand neurophysiologischer Untersuchungen (CARPENTER 1956, KUYPERS et al 1967, MASSION 1967/71).

Im Rahmen der Gesamtfunktion des Extrapyramidal-Motorischen-Systems (EPMS) hat der Nucleus ruber hauptsächlich Bedeutung für die Koordination der Muskeltätigkeit.

Bei der physiologischen Altersinvolution des Gehirns sind neben qualitativ-morphologischen Untersuchungen quantitativ-morphometrische Messungen von besonderem Interesse. Hierbei ist es von großem Vorteil, daß dank der Unteilbarkeit der Nervenzellen, ein konstanter Bezugspunkt, wenn auch mit starken individuellen Schwankungen, vorhanden ist, mit dem sich die während des Alterns hervorgerufenen Änderungen meßbar vergleichen lassen (TREFF 1974).

Die Frage der Nervenzellreduzierung im Alter wird heute zunehmend diskutiert (HÖPKER 1951, HEMPEL 1968, ANDREW 1971, TOMASCH 1972, TREFF 1974).

BLINKOV (1971), zit. bei TOMASCH (1972), hebt hervor, daß man nicht nur

über die quantitativen Verhältnisse im Nervensystem sehr wenig weiß, sondern daß auch die Tatsache des Unwissens weitgehend unbekannt ist.

Trotz der gut abgegrenzten anatomischen Struktur des Kerns gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die sich mit systematischen morphometrischen Messungen des Nucleus ruber beschäftigen. Hier sind besonders die russischen Autoren GROFAFA und MARSALA (1960), zit. bei MASSION (1971), ebenso wie ARTUJUNOVA (1938) und ARTJUCHINA (1952), beide zit. bei BLINKOV (1968), zu erwähnen.

Die vorliegende Arbeit ist Teil des obengenannten Altersforschungsprogramms des Instituts.

Sie hat zur Aufgabe, anhand von ausgewählten Gehirnen über-90-jährig Verstorbener, die von der Arbeitsgruppe KERBER/LINDENBECK bereits voruntersucht sind, mit Hilfe von Serienschnitten der Mittelhirne, die physiologische Altersinvolution des Nucleus ruber histologisch zu erkennen.

Die durchgeführten Messungen sollen die Morphometrie des Nucleus ruber skizzieren und einen orientierenden morphometrischen Vergleich des untersuchten Materials ermöglichen.

II. NORMALE ANATOMIE UND HISTOLOGIE DES NUCLEUS RUBER

V. MONAKOW (1909/10) beschreibt den roten Kern als ein auf dem Frontalschnitt rundes, sehr gefäßreiches Gebilde, das sich von seiner markweißen Umgebung scharf abhebt und im oralen Segment des Mittelhirns, dorsomedial der Substantia nigra liegt. Zusammen mit der Substantia reticularis und dem Nucleus interstitialis wird er zu den Zentren der Haube gerechnet (SPATZ 1935).

Caudal beginnt er laterodorsal der Bindearmkreuzung und reicht frontalwärts bis tief in den Boden des dritten Ventrikels hinein (v. MONAKOW 1909). Hier ist eine Abgrenzung nur schwer möglich, da er in die Formatio reticularis und den caudalen Pol des Nucleus interstitialis übergeht (DAVENPORT und RANSON 1930).

STERN (1936) beschreibt den Nucleus ruber als einen walzenförmigen, vorn und hinten kugelig abgerundeten Körper, der vom hinteren Ende des vorderen Zweihügels bis zum vorderen Ende der Corpora mammillaria reicht. Seine rotbraune Farbe soll er durch kolloidal gelöstes Eisen erhalten, das bei makroskopischer Eisenreaktion sichtbar wird (SPATZ 1935).

STERN (1936) rechnet den Nucleus ruber im Sinne KOHNSTAMMS zu den scharf begrenzten allomorphen Grisea. Er versteht darunter Zellbezirke, in denen sich verschiedene Arten von Neuronen in typischer Kombination vorfinden.

Die Zellen liegen in dem relativ zellarmen und faserreichen Kern netzartig verstreut.

Es werden zwei bis acht Nervenzellarten unterschieden. Während SPATZ (1935) nur von einem groß- und kleinzelligen Anteil spricht, unterscheiden HATSCHKE (1907), v. MONAKOW (1909) und CAJAL (1955) einen groß-, mittel- und kleinzelligen Anteil des Kerns.

SOLCHER (1955) findet sogar acht verschiedene Zelltypen, wobei er den kleinzelligen Anteil in sechs und den großzelligen in zwei Untertypen einteilt.

HATSCHEK (1907) und später auch v.MONAKOW (1909) haben durch vergleichende tieranatomische Untersuchungen festgestellt, daß der großzellige Anteil beim Menschen bis auf einen kleinen Rest im caudalen Pol des Kerns im Vergleich zu den Säugetieren zurückgebildet ist, während der kleinzellige Anteil beim Menschen seine größte Ausdehnung erfährt.

Diese Entwicklung wird von v.MONAKOW (1909) und STERN (1936) im Zusammenhang mit der Ausbildung des Kleinhirns und vor allem des Frontalhirns gesehen.

Die größten, von v.MONAKOW (1909) auch "Riesenzellen" genannten Elemente, sind den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks sehr ähnlich. Ihre Größe beträgt 50-90 μ (MASSION 1967) (Abb. 1).

Die mittelgroßen, multipolaren sternförmigen Zellen haben einen Durchmesser von 30-40 μ . Sie liegen im ganzen Kern verstreut und werden von v.MONAKOW (1909) zusammen mit den "Riesenzellen" als "Hauptzellen" bezeichnet (Abb. 2).

Die kleinsten Nervenzellen sind meist sehr fortsatzreich und haben einen mittleren Durchmesser von 20 μ . Sie gruppieren sich oft als eine Art von Trabanzellen um die Hauptzellen (v.MONAKOW 1909).

Neben den Nervenzelltrabanten werden in dem von STERN (1936) als gliazellreich beschriebenen Kern häufig vorkommende Gliazellsatelliten beschrieben (HATSCHEK 1907, v.MONAKOW 1909, STERN 1936).

Der markreiche Kern hat als Zentrum des EPMS zahlreiche Verbindungen zu anderen Gebieten des Zentralnervensystems. BECHTEREW (1885) beschrieb als erster eine Bahn vom Großhirn über den Nucleus ruber zu den großen Olivenzellen, die er Zentrale Haubenbahn nennt.

Schon sehr früh wurde auch der Tractus rubro-spinalis entdeckt (v.MONAKOW 1909), der seinen Ursprung im großzelligen Anteil auf der kontralateralen Seite des Kerns haben soll.

SPATZ (1935) betont die überragende Bedeutung des Bindearms, der hauptsächlich Bahnen zwischen rotem Kern und Kleinhirn enthält.

Trotz der Bemühungen zahlreicher Autoren ist es bisher nicht gelungen, die Funktion des roten Kerns, als Teil des EPMS, restlos zu erforschen.

Die meist anhand von Tierversuchen gewonnenen Untersuchungsergebnisse lassen sich, aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Struktur und Zellverteilung, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen.

MASSION (1971) legt eine Zusammenfassung der wichtigsten vorhandenen Ergebnisse vor.

Angaben über die Funktion des kleinzelligen Anteils sind seiner Meinung nach praktisch nicht vorhanden.

Als Bestandteil der Dentato-rubro-thalamo-corticalen Bahn nimmt er an der Kontrollfunktion des Neocerebellums über die unwillkürliche Motorik teil. Der großzellige Anteil steht in enger Beziehung zum Rückenmark und Kleinhirn.

Fest steht, daß bei einer Reizung der großen Zellen die Beugemuskulatur der kontralateralen Seite erregt und gleichzeitig eine Hemmung der Streckmuskeln hervorgerufen wird. Hierdurch wird eine gefällige Bewegung ermöglicht.



Abb. 1 Große somatochrome Nervenzelle am caudalen Pol des N. ruber
beim Jugendlichen
GZ 328/72, 19 J. (NISSL 525-fach)

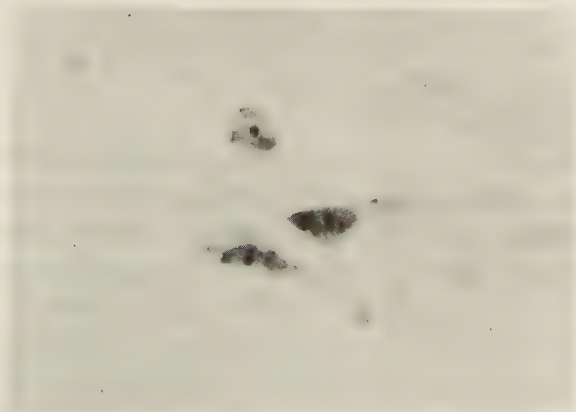


Abb. 2 Nervenzellen aus dem kleinzelligen Anteil des roten Kerns
beim Jugendlichen
GZ 328/72, 19 J. (NISSL 525-fach)

III. MATERIAL UND METHODE

1. Material

Als Material dienten 7 Gehirne mit insgesamt 4200 histologischen Schnitten. Von den bereits voruntersuchten Altersgehirnen der Arbeitsgruppe KERBER/LINDENBECK wählten wir 5 Mittelhirne aus, die uns anhand von Serienschnitten zur Untersuchung des Nucleus ruber am besten geeignet erschienen. Da der orale Anteil des roten Kerns bei diesen Fällen durch die vorher angewandte Sektionstechnik zum Teil zerstört war, wurde ein Altersgehirn zusätzlich bearbeitet (GZ 58/72).

Als Kontrollfall diente das Gehirn eines 19-jährigen Mannes, das uns das Gerichtsmedizinische Institut der Freien Universität Berlin zur Verfügung stellte. Die Todesursache war Verbluten durch Messerstich ins Herz.

Bei den sechs Altersfällen handelt es sich um Gehirne von zwei männlichen Patienten, die im Alter von 92 und 93-6 Jahren verstorben waren und um Gehirne von vier weiblichen im Alter von 94-1 bis 98-9 Jahren verstorbenen Patienten.

Die Hirngewichte lagen zwischen 1030 und 1370 g (Tabelle I). Vier Patienten waren auf Internistischen Abteilungen verstorben, einer starb auf der Chirurgischen Abteilung und ein Patient verstarb zuhause.

Als Todesursache wurde in 4 Fällen Herz-Kreislaufversagen, davon in zwei Fällen zusätzlich Bronchitis bzw. Bronchopneumonie und bei den restlichen Fällen nur bronchopulmonale Erkrankungen angegeben (Tabelle I). In keinem Fall wurden neurologische oder psychiatrische Krankheiten als Grundleiden diagnostiziert.

2. Methode

Die Allgemeinsektion der Altersfälle erfolgte laut Protokoll 2-4 Tage nach dem Tode.

Die Sektion des Kontrollfalls wurde 20-30 Stunden nach dem Tode im Gerichtsmedizinischen Institut vorgenommen.

Es folgte eine zehntägige Fixierung der Gehirne in 10%-igem Formalin.

2.1. Sektion

Bei der Gehirnsektion wurden Groß- und Kleinhirn zusammen entnommen.

Durch einen Schnitt senkrecht zur Meynert-schen Achse, vom caudalen Rand der Corpora mammillaria bis zum oberen Rand der Colliculi superiores wurden von der Arbeitsgruppe KERBER/LINDENBECK der Hirnstamm (Medulla oblongata, Brücke und Mittelhirn) und das Kleinhirn vom übrigen Großhirn abgesetzt.

Hierbei wurde darauf geachtet, daß die Stammganglien für weitere Untersuchungen erhalten blieben.

Anschließend wurde das Mittelhirn von der Brücke abgesetzt.

Ohne auf eine Zerstörung angrenzender Strukturen zu achten, verlegten wir bei dem zusätzlich bearbeiteten Fall den Schnitt senkrecht zur Meynert'schen Achse weiter nach oral, um so auch den oberen Pol des Nucleus ruber mit Sicherheit zu erhalten.

Schließlich wurde das Mittelhirn in zwei ca. 1,5 cm dicke Blöcke zerlegt.

2.2. Einbettung und Färbungen

Das Material wurde per Hand in Celloidin eingebettet und mit dem Mikrotom in 15 bzw. 20 μ dicke Schnitte in Serie geschnitten. Pro Block erhielten wir durchschnittlich 300 Schnitte.

Folgende acht Färbungen wurden durchgeführt:

Hämalaun-Eosin, NISSL, Mikrogliaimprägung nach KELEMEN (1973), Berliner -Blau- Reaktion, Elastica- VAN GIESON, Kongorotfärbung nach PÜCHLER, HOLZER und Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WOELCKE.

Die Mikrogliaimprägnation nach KELEMEN (1973) wurde in unserem Institut von Frau PAPST für diese Arbeit zum ersten Mal durchgeführt. Sie hat sich, besonders nach Herauslösen des Celloidins, sehr gut bewährt. Durch diese neue Imprägnationsmethode ist es jetzt auch möglich, Mikroglia an größere Zelloidenschnitten darzustellen.

Bei den Färbungen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Jeder 10. Schnitt, angefangen bei 1, 11, 21 usw., wurde mit Hämalaun-Eosin, jeder 10., angefangen bei 2, 12, 22 usw., wurde nach NISSL und jeder 20., ab Schnitt 3, 23, 43 usw., wurde nach KELEMEN gefärbt. Ab Schnitt 5, 6, 7, 8 folgten im Abstand von 50 Schnitten die Berliner-Blau-Reaktion, Elastica-VAN GIESON-, Kongorot-, HOLZER- und Markscheidenfärbung. Die fertigen Präparate wurden so sortiert und durchnummeriert, daß sie von oral nach caudal fortlaufend mikroskopiert werden konnten.

2.3. Morphometrische Messungen

Der Nucleus ruber wurde zur besseren Abgrenzung mit Tusche umrandet. Zur Schätzung der relativen Nervenzell- und Gliazelldichte wurde die von BACELLE und BOSSELINI (1965) ausgearbeiteten Tabellen: "Zum Abschätzen von Flächenanteilen kleiner Körper bei Anschnitten" benutzt. Tabelle III eignet sich am besten zur Feststellung der relativen Nervenzelldichte am NISSL-Präparat und der relativen Gliazelldichte am Hämalaun-Eosin-Präparat (Abb. 16). Es wurden alle NISSL-Schnitte bei einer Vergrößerung von 1:32 und alle Hämalaun-Eosin-Schnitte bei einer Vergrößerung von 1:160 mit der Tabelle verglichen.

Länge und Breite des Nucleus ruber wurde mit Hilfe einer Meßlupe an allen NISSL-Schnitten gemessen, die Fläche annäherungsweise anhand der Ellipsenformel berechnet: $F = a \cdot b / 2 \cdot \pi$

Die Ergebnisse der relativen Nervenzellzählung und der Flächenberechnungen wurden graphisch dargestellt, wobei an der Abszisse die Schnittnummern und

an der Ordinate die %-Zahlen der relativen Zelldichte bzw. mm^2 der Fläche ruber aufgetragen wurden. Anhand der graphischen Darstellungen läßt sich für jeden Fall ein Schnitt ermitteln, der in der Mitte des roten Kerns liegen muß. An diesen für alle roten Kerne vergleichbaren Schnitten wurden absolute Nervenzellzählungen und Flächenmessungen durchgeführt.

Die Zellzahlen wurden am NISSL-Präparat mit Hilfe eines Fadenkreuzes ermittelt, wobei die Nervenzellen in jedem Quadranten einzeln ausgezählt wurden. Zur Flächenmessung des Nucleus ruber und Mittelhirns wurden die zu messenden Flächen auf Millimeterpapier übertragen und die Flächen anhand der mm^2 ausgezählt.

3. Fehlerquellen

KERBER/LINDENBECK sind in ihrer Arbeit bereits auf Artefakte, die sich bei der Fixierung des Materials ergeben haben, eingegangen: An den Auflagestellen des Gehirns traten Abplattungen, Abknickungen und Stauchungen auf. Lag der Hirnstamm der Unterfläche auf, so wurde er zum Teil in den Cortex hineingestaucht.

Da bei der Sektion die Stammganglien für weitere Untersuchungen nicht beschädigt werden sollten, war es nicht möglich, das Mittelhirn weit genug oral abzusetzen, um den am weitesten oral gelegenen Pol des roten Kerns zu erhalten.

Das Mittelhirn mußte in zwei ca. 1,5 cm dicke Blöcke zerlegt werden, da Celloidin als Einbettungsmedium nur eine Dicke von 1,5 cm durchdringt. Dadurch gingen in der Mitte der Serien jeweils einige Schnitte verloren.

Mögliche Fehlerquellen bei morphometrischen Messungen sind unter anderem: Durch schräges Schneiden des Materials beim Präparieren entstehen unterschiedlich große Anschnitte.

Der Schrumpfungsfaktor des Gewebes beim Fixieren, Einbetten und Färben ist bei den Gehirnen nicht einheitlich. Durch unregelmäßiges Übersetzen des Tetraders entstehen zum Teil unterschiedlich dicke Schnitte.

IV. MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

1. Vorhandene Ergebnisse

Bei den 20 von der Arbeitsgruppe KERBER/LINDENBECK bereits voruntersuchten Altersfällen war stets eine unterschiedlich starke Fibrose der Meningen, zum Teil mit Einlagerung von Kalkplatten, vorhanden. Im Bereich der Hirnbasis und am Hirnstamm war sie besonders ausgeprägt. Nur drei der Gehirne waren von einer generalisierten Atrophie frei. Alle zeigten jedoch eine Atrophie des Kleinhirns, besonders im Gebiet des Oberwurms.

In der Hälfte der Fälle wurde eine starke Schlängelung und Spiralisierung der Arterien festgestellt, die hauptsächlich die Kleinhirnarterien betraf.

Die Hirnbasisarterien und die Arterien über der Konvexität waren in allen Fällen arteriosklerotisch verändert, wobei die Veränderungen der Arterien über der Konvexität geringer ausgeprägt waren. Atheromatöse Plaques traten hier nur vereinzelt auf.

Die Hirnbasisarterien zeigten ein typisches Befallsmuster mit Bevorzugung der A. carotis interna bds., der A. basilaris und der Aa. vertebrales, während die übrigen Arterien des Circulus Willisii und die Kleinhirnarterien geringere arteriosklerotische Veränderungen aufwiesen.

Um die häufig beschriebene Erweiterung der Liquorräume im Alter zu untersuchen, wurde der vierte Ventrikel ausgemessen.

Bei allen Über-90-jährigen war er im Vergleich zu den jugendlichen Kontrollfällen erweitert.

Bei der Allgemeinsektion zeigten sich in allen Fällen atherosklerotische Wandveränderungen der Aorta und der Herzkranzgefäße. Während die Veränderungen der Aorta in sechs Fällen als hochgradig bezeichnet werden konnten, waren die Hirnbasisgefäße nur in einem Fall hochgradig verändert.

2. Eigene Untersuchungen

Der Nucleus ruber war auf der oralen Schnittfläche des Mittelhirns bis auf einen Fall gut erkennbar. Er erschien als schwach bräunliche, kreisrunde bis ovale Zone an typischer Stelle auf dem Mittelhirnquerschnitt, dorsomedial der Substantia nigra. Geringe Seitenunterschiede in Größe, Form und Farbe war bei allen Kernen vorhanden. Seine durchschnittliche Länge betrug rechts 4,9 mm, links 6 mm. Die durchschnittliche Breite war rechts 3,4 mm, links 3,8 mm. Makroskopische Besonderheiten ließen sich nicht feststellen. Auf der dorsalen Schnittfläche erschienen die Zentralen Haubenbahnen als zwei deutlich voneinander getrennte helle, ebenfalls runde bis ovale Flächen von durchschnittlich 5 mm Breite und 3,8 mm Länge rechts und 3,8 mm Breite und 4,8 mm Länge links. In zwei Fällen war die Trennung der beiden Haubenbahnen nicht zu erkennen, so daß beide ineinander überzugehen schienen. Im übrigen waren auch hier makroskopisch keine Besonderheiten zu sehen.

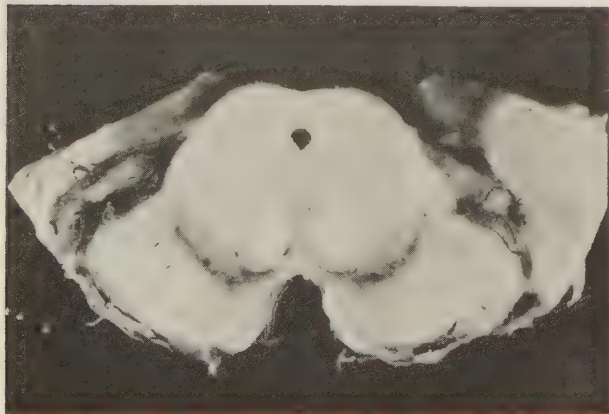


Abb. 3 Orale Schnittfläche des Mittelhirns
GZ 223/71, 94 J. Vergr. ca. 3-fach

V. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

Da die histologischen Veränderungen bei allen Fällen im allgemeinen gleich sind, können sie gemeinsam besprochen werden. Lediglich Ausnahmen werden besonders erwähnt.

Die wichtigsten mikroskopischen Befunde sind in Tabelle II zusammengefaßt.

1. Ganglienzellen

1.1. Kleinzelliger Anteil

Den Hauptanteil der Ganglienzellen im Nucleus ruber machen die mittelgroßen und kleinen Elemente aus, die im ganzen Kern zwischen zahlreichen Markfasern verstreut liegen. Am dichtesten findet man sie im Mittelteil des Kerns. Ihre Gestalt ist oft sternförmig, mit deutlich darstellbaren Dendriten und Neuriten, der Kern ist mittelständig mit klar erkennbarem Nucleolus.

Bei fast allen Zellen ist das Zytoplasma reichlich mit feingranulärem Lipofuszin ausgefüllt. Selten findet man Zellen mit Lipofuszinhauben, bizarrer Verformung des Zelleibs und an die Peripherie gedrängten Nucleus.

Als hochgradig ist die Alterspigmenteinlagerung nur in einem Fall zu bezeichnen (Abb. 4). In drei Fällen findet man Zellschrumpfung mit Verdichtung der NISSL-Substanz und hyperchromatischem Kern.

In allen Schnittebenen ist nur eine geringe Anzahl untergehender Zellen in Form von Zellschatten zu erkennen.

Eine Reaktion der Mikroglia auf Zelluntergang ist nur bei Fall 1 (GZ 58/72) zu beobachten und tritt auch hier nur vereinzelt auf.

In allen Serien finden wir mittelgroße, melaninhaltige Nervenzellen, die kleiner sind als die Zellen der Substantia nigra. Sie liegen hauptsächlich im großzelligen Anteil des Kerns im Randgebiet. Vereinzelt treten sie auch im Zentrum des Nucleus ruber auf (Abb. 5).



Abb. 4 Ausgeprägte Lipofuszineinlagerung bei Nervenzellen im kleinzelligen Anteil des roten Kerns
GZ 201/71, 94 J. (NISSEL 1050-fach)



Abb. 5 Mitteltgroße melaninhaltige Nervenzellen im Zentrum des roten Kerns
GZ 200/71, 98 J. (NISSEL 525-fach)

1.2. Großzelliger Anteil

Die großen Nervenzellen finden wir nur noch am äußersten caudalen Pol, am medialen und lateralen Rand des roten Kerns. Sie sind 2-4 mal so groß wie die mittleren und kleinen Zellen. Meist liegen sie in Gruppen von 2-3 Zellen, umgeben von mehreren kleinen Nervenzellen, sogenannter "Trabantenzellen", zusammen. Im Zytoplasma weisen sie neben den für sie typischen groben NISSL-Schollen reichlich Lipofuszin auf. Das Alterspigment befindet sich auch in den gut darstellbaren Fortsätzen. Der Zelleib wird nicht verformt, der Kern bleibt mittelständig (Abb.6). Wie ein Vergleich mit den Zellen des jugendlichen Kontrollfalls zeigt, ist keine Veränderung der Gestalt der Zellen eingetreten.

Verdämmernde Zellen mit Zeichen des Kernuntergangs sind nur ganz vereinzelt zu sehen. Eine Zellige Reaktion von seiten der Mikroglia war hier nicht eingetreten. Einzelne Neurone zeigen eine Verschmälerung der Gestalt, Verdichtung der NISSL-Substanz, sowie eine Hyperchromasie der Kerne. Diese Nervenzellschrumpfungen treten beim großzelligen Anteil in den selben Fällen wie beim kleinzelligen Anteil auf.

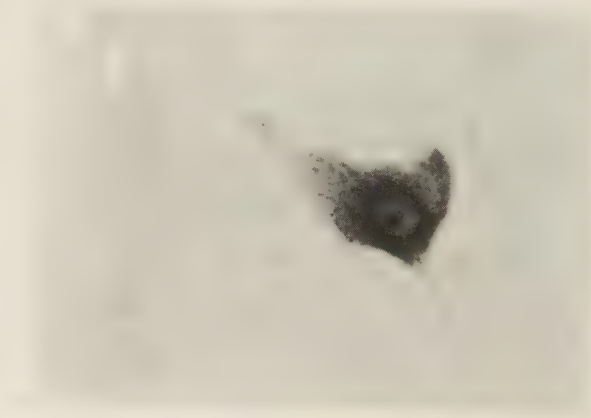


Abb. 6 Alterspigmenteinlagerung bei einer großen Nervenzelle
GZ 313/70,98 J. (NISSL 525-fach)

2. Gliazellen

2.1. Astro- und Oligodendroglia

Zur Beurteilung der Astro- und Oligodendroglia eigneten sich besonders die Hämalaun-Eosinschnitte.

Teilweise erschienen die Kerne der Astrogliazellen vergrößert. Eine Vermehrung der fibrillären Makroglia konnten wir nicht feststellen. Ebenfalls sahen wir in keiner der Serien eine Fasergliose, die sich besonders in der HOLZER-Färbung darstellt. Den Hauptteil an Gliazellen im roten Kern scheint die Oligodendroglia auszumachen. Bei allen Fällen fanden wir eine ausgeprägte Satellitose, die besonders bei dem jugendlichen Fall auffiel. Die Oligodendrogliazellen waren in typischer Weise zu drei bis sechs Zellen um die Neurone angeordnet (Abb. 7).

2.2. Mikrogliazellen

Die Hortegezellen ließen sich durch die modifizierte KELEMEN-Färbung am Celloidinschnitt sehr gut darstellen. Bei zwei Fällen stellten wir eine Proliferation der Mikroglia (Abb. 8), hauptsächlich im kleinzelligen Anteil des Nucleus ruber fest. Am caudalen Pol traten nur noch vereinzelt Mikrogliazellen auf.

Sie waren meist spindelförmig mit langgestrecktem Zellkern und unterschiedlich vielen Fortsätzen. Teilweise sahen wir auch Zellen mit runden Kernen und sternförmigen Fortsätzen. Sie lagen oft in der Nähe von Kapillaren, selten bei Nervenzellen.

Neuronophagien konnten wir, wie bereits beschrieben, in einem Fall, der im übrigen recht arm an Mikroglia war, sehr vereinzelt feststellen.

Anhand der Anschlußschnitte sahen wir, daß die Hortegezellen zum Teil Lipofuszin und Eisen gespeichert hatten.

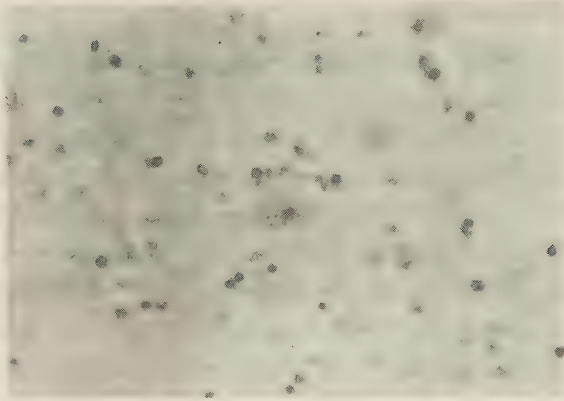


Abb. 7 Satellitenzellen um eine mittelgroße Nervenzelle
GZ 200/71, 98 J. (HE 525-fach)

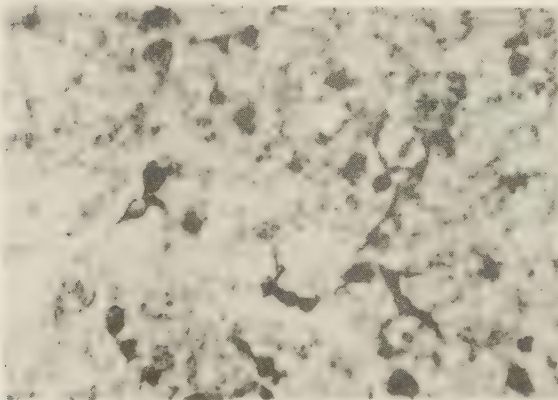


Abb. 8 Mikroglia proliferation im kleinzelligen Anteil des roten Kerns
GZ 201/71, 94 J. (KELEMEN 1500-fach)

3. Gefäße

Die Untersuchung der Gefäßwandveränderungen erfolgte mit Hilfe der Elastica-VAN GIESON- und der Kongorotfärbung nach PÜCHLER.

Auf dem Querschnittsbild erscheint der rote Kern sehr kapillarreich. Die Kapillarwände sind durchschnittlich zart und unauffällig.

Lediglich in drei Fällen ist eine geringe Fibrose zu sehen. Eine Hyalinose der Gefäßwand konnte nicht festgestellt werden.

Die vereinzelt Venolen und Arteriolen zeigten ebenfalls keine Veränderungen.

Auch konnten wir keine Gefäßschlängelungen oder gar Proliferationen beobachten.

Amyloidablagerungen in der Gefäßwand, die sich bei der Kongorotfärbung im Polarisationsmikroskop grün darstellen, waren ebenfalls nicht zu sehen.

4. Markscheiden

Zur Darstellung der Markscheiden wurde die Färbung nach HEIDENHAIN-WOELKE benutzt.

Eine diffuse oder fleckförmige Entmarkung des markreichen Kerns mit Bevorzugung einzelner Gebiete war in allen Serien nicht festzustellen.

In einem Fall fand sich eine mittelgradige perivaskuläre Entmarkung, wobei einzelne bemerkte Fasern noch zu erkennen waren, die angrenzenden Markscheiden waren dabei kolbig aufgetrieben.

5. Eisen

Anhand der Berliner-Blau-Reaktion untersuchten wir das mikroskopisch darstellbare Eisen im Nucleus ruber. Nur zwei Fälle zeigten eine positive Reaktion. Der kleinzellige Anteil war bevorzugt betroffen. Die Eisengranula lagen meist perivaskulär, seltener im Zytoplasma von Astroglia- und Mikrogliazellen.

Alle Altersfälle bis auf GZ 58/72 wiesen Kalkeiseninkrustationen auf, die nicht eisenpositiv sind. Sie waren besonders gut in der NISSL-Färbung als blauschwarze feine Granula oder größere Klümpchen im Neuropil gelegen, zu sehen. Sie waren über den ganzen Kern gleichmäßig verteilt und lagen meistens perivascular.

VI. MORPHOMETRISCHE ERGEBNISSE

Alle Messungen und Berechnungen wurden jeweils an beiden roten Kernen vorgenommen. Bei unterschiedlichen Ergebnissen zwischen rechter und linker Seite wurde der Mittelwert eingesetzt.

Der Einfachheit halber wird bei den Zellschätzungen mit Hilfe der Tabellen der Begriff "relative Zelldichte" benutzt, obwohl es sich nicht um die eigentliche Dichte, d.h. Zellzahl/Fläche, sondern um die Gesamtfläche der Zellquerschnitte/Fläche Gesichtsfeld handelt.

1. Nervenzell- und Gliazellschätzung

Die Verteilung der relativen Nervenzelldichte verhält sich für alle untersuchten Fälle ähnlich. Anhand der graphischen Darstellungen (Abb. 9-15) läßt sich ablesen, daß der Nucleus ruber bei 1 % beginnt, wobei die mit dem angewandten Schema nicht zu erfassende rel. Zelldichte unter 1 % nicht berücksichtigt wurde. Der Beginn variiert um maximal 100 Schnitte. Es folgt ein Anstieg der rel. Zelldichte über 2,5, 5,0 bis 7,5 %, in einem Fall erreicht der Maximalwert 10 %. Das erreichte Maximum bleibt bei den verschiedenen Kernen unterschiedlich lang konstant und fällt dann wieder ab, bei Fall 1 bis 1 % (Abb. 10). Bei den restlichen Fällen erfolgte der Abfall nur bis 5 % (Abb. 11-15). Da uns aus früher erwähnten Gründen der obere Pol der Kerne nicht zur Verfügung stand, könnte man annehmen, daß es sich hier ebenso wie bei Fall 1 verhält.

Bei der Bestimmung der rel. Gliazelldichte ergaben sich bei den Fällen untereinander und innerhalb der Serien keine nennenswerten Unterschiede. Die rel. Gliazelldichte schwankte zwischen 5 und 7,5 %, ohne ein bestimmtes Verteilungsmuster zu zeigen.

Lediglich Fall 1 schien im Ganzen mehr Gliazellen zu haben. Der Unterschied war jedoch zu gering, um anhand der benutzten Tabellen ausgedrückt zu werden.

2. Flächenmessung des Nucleus ruber und Mittelhirns

Neben der rel. Zelldichte wurden auch die Ergebnisse der Flächenberechnungen des Nucleus ruber graphisch dargestellt.

Es ergab sich kein konstanter Anstieg bis zu einem Maximum der Flächen, sondern durchschnittlich 100 Schnitte vor dem Maximum trat ein unterschiedlich starker Abfall, d.h. eine Verkleinerung der Fläche des Nucleus ruber ein. Die berechnete Fläche variierte von maximal 65 bis minimal 5 mm².

Allen Kernen gemeinsam war, daß die größte Fläche der roten Kerne in etwa mit der maximalen rel. Zelldichte zusammenfiel.

An dieser Stelle wird die Mitte der Kerne angenommen. Anhand der graphischen Darstellungen ermittelten wir für jeden Kern den im Zentrum liegenden Schnitt. Die Schnitte liegen bei 202 bis 222, ausgenommen die Fälle 1 und 6, bei denen die Mitte der Kerne bei Schnitt 102 bzw. 152 liegt (Tabelle III).

An diesem für den Nucleus ruber signifikanten und für alle Kerne vergleichbaren Schnitt wurden die absoluten Flächenmessungen und die Zellzählung durchgeführt. Die durchschnittliche Fläche von Fall 0 (Kontrolle) ist mit 22,6 mm² am kleinsten, die von Fall 1 mit 25,5 mm² am größten. Die Variationsbreite der übrigen Kerne ist gering (1 mm²). Die Fläche des Mittelhirns von Fall 0 ist mit 330 mm² ebenfalls am kleinsten, die von Fall 1 mit 609 mm² am größten und dabei fast doppelt so groß wie die der restlichen Mittelhirne.

Prozentual ausgedrückt nimmt bei Fall 1 die Fläche des Nucleus ruber 4,2 % ein, während er bei den restlichen Fällen 6,2 bis maximal 7 % einnimmt (Tabelle III).

3. Nervenzellzählung

Die absoluten Nervenzellzählungen erfolgten an denselben Schnitten wie die Flächenmessungen.

Die Nervenzellzahlen variieren von maximal 675 Zellen/Schnitt (Fall 1) bis

minimal 520 Zellen/Schnitt (Fall 6). Die Zellzahlen der übrigen Kerne unterscheiden sich um maximal 20 Zellen/Schnitt.

Die aus dem Verhältnis absolute Nervenzellzahl/Fläche Nucleus ruber resultierende Zelldichte ist bei Fall 1 und 2 fast gleich, bei den Fällen 3 bis 5 kaum unterschiedlich und bei Fall 6 am geringsten.

VII. DISKUSSION

Der Nucleus ruber gilt im allgemeinen als ein besonders resistenter Kern, sowohl gegenüber direkten Schädigungen, als auch bei retrograden oder transneuronalen Veränderungen (v. MONAKOW 1910, STERN 1936, SOLCHER 1955).

Nach O. u. C. VOGT (1942) gehört er ebenso wie Ponticus und Niger zu den Grisea, die dem Altern lange widerstehen, während die dritte Schicht des Isocortex, das Ammonshornfeld h I, Pallidum, Nucleus centralis thalami, die Körnerschicht, die Purkinjezellen und die untere Olive zu den früh alternenden Grisea gerechnet werden.

Neuronale Veränderungen

Die von GELLERSTEDT (1933) beschriebene "nur geringe Zellverdünnung" des Nucleus ruber im Alter können wir aufgrund unserer Untersuchungen bestätigen. Wir fanden nur gelegentlich Nervenzelluntergänge, bei denen es sich immer um reaktionslose Abläufe handelte. Der kleinzellige Anteil war wegen seines größeren Zellreichtums stärker beteiligt. Neuronophagien, Ansammlungen von Mikrogliazellen um zugrunde gegangene Nervenzellen (HAGER 1968) konnten wir nur in einem Fall ganz vereinzelt sehen.

STERN (1936) bezeichnete das pathologische Ganglienzellbild des roten Kerns als sehr schwer beurteilbar.

Bei verschiedenen Krankheiten fiel ihm eine Art einfacher Atrophie auf, wobei der Zelleib und ein protoplasmatischer Fortsatz zu einer fischleib- oder stabähnlichen Figur wurden. Teilweise waren neben der stabförmigen Schrumpfung Axonaufreibungen zu sehen.

Bei unserem Material "seniler Normalfälle" konnten wir keine derartigen Zellveränderungen sehen.

In drei Fällen glaubten wir eine einfache Atrophie der Nervenzellen, d.h. eine Schrumpfung des ganzen Zellkörpers unter Beibehaltung der Form

(SPIELMEYER 1922), zu sehen.

Nach HÖPKER (1951) gehört die Zellschrumpfung nicht zum physiologischen Altersprozeß, jedoch die Lipofusazineinlagerung. Die Lipofusazineinlagerung gilt als einzige mit Sicherheit alterskorrelierte Veränderung (HÖPKER 1951, LEIBNITZ/WÜNSCHER 1967, BRIZZEE and JOHNSON 1970, ANDREW 1971, THEIMER 1973), die allerdings nicht altersspezifisch ist (ANDREW 1956). SULKIN et al (1960) glauben, daß die Alterspigmentierung mehr von äußeren Faktoren als vom Alter abhängt. Sie konnten eine vermehrte Lipofusazineinlagerung bei jungen Ratten feststellen, die eine Vitamin-E-arme Kost bekamen, einem erniedrigten O₂-Druck ausgesetzt, mit ACTH oder mit Acetanilid behandelt worden waren.

Die Rolle des Lipofuszin als "Stoffwechselschlacke" ist noch nicht endgültig geklärt. Fest steht, daß es im lebenden Organismus zu Ablagerungen kommt, wenn zwischen Stoffsynthese und Abbau des selben Stoffes ein Mißverhältnis besteht. Diese Ablagerungen müssen jedoch nicht pathologisch sein (QUADBECK 1973). QUADBECK (1973) bezeichnet deshalb das Lipofuszin ebenso wie die Corpora amylacea als "parapathologisch".

NANDY (1966) führte interessante Versuche an Meerschweinchen durch. Nach mehrwöchiger Gabe von Centrophoxin stellte er eine starke Abnahme des Lipofuszins in den Nervenzellen der Tiere fest.

Auch MEIER (1971) konnte einen Schwund von Lipofuszin in den Spinalganglien von Ratten nach der Behandlung mit Centrophoxin nachweisen.

OBERSTEINER (1904), der den Lipofuszingehalt verschiedener Gebiete des alten Gehirns untersucht hat, rechnet den Nucleus ruber zu den "lipophoben" Zentren, das sind Zellgebiete, die im Alter nur wenig Lipofuszin einlagern, oder frei davon sind.

GELLERSTEDT (1933) findet im roten Kern ebenfalls nur geringe Alterspigmenteinlagerungen.

STERN (1936) dagegen bezeichnet den Nucleus ruber als lipophil. Er beobachtet groteske Formen von Pigmentatrophie, zu der der rote Kern eine besondere

Neigung haben soll.

Der Begriff "Pigmentatrophie" wurde von v.BRAUNMÜHL (1928) geprägt und soll die Verbindung von Nervenzellatrophie mit übermäßiger Pigmentanhäufung, die von SPIELMEYER (1922) als krankhaft angesehen wird, ausdrücken.

SOLCHER (1955) untersuchte die Lipofusazineinlagerung bei den von ihm aufgestellten acht Zelltypen des roten Kerns. Zusammenfassend stellt er fest, daß die Pigmenteinlagerung im kleinzelligen Anteil des Kerns beim durchschnittlich 40-Jährigen beginnt, beim 60-Jährigen etwa die Hälfte des Zellleibs mit Lipofuszin ausgefüllt ist und beim Über-80- bis 100-Jährigen die ganze Zelle bis auf einen kleinen Rest einnimmt.

Die Alterspigmenteinlagerung im großzelligen Anteil des Nucleus ruber verhält sich völlig entsprechend.

NAUDA und GETTY (1971) erhielten bei ihren Untersuchungen am Nucleus ruber des Schweins ähnliche Ergebnisse. Sie konnten bestätigen, daß die Anhäufung des Pigments mit wachsendem Alter zunimmt. Das Auftreten des Lipofuszins setzte im Gegensatz zu anderen Gebieten beim Nucleus ruber relativ früh ein und ging mit einer größeren Ansammlung von Pigment einher. Im Alter von zehn Jahren waren fast alle Zellen stark mit Lipofuszin angefüllt.

Bei unserem senilen Material konnten wir durchschnittlich nur eine mittelgradige Lipofusazineinlagerung feststellen.

Besonders im großzelligen Anteil waren die Neurone noch gut erhalten, die NISSL-Substanz dabei meist deutlich zu erkennen.

Zwischen groß- und kleinzelligem Anteil ließen sich durchschnittlich keine Unterschiede feststellen, obwohl die Pigmenteinlagerung beim kleinzelligen Anteil in einigen Fällen ausgeprägter war. Eine hochgradige Pigmenteinlagerung, wie sie von STERN (1936) und SOLCHER (1955) beschrieben wird, konnten wir bei den Über-90-jährigen selten beobachten. Ebenso konnten wir nur sehr vereinzelte Pigmentatrophien sehen, die als pathologisch gelten.

Da unsere Ergebnisse eher mit denen OBERSTEINERS (1904) und GELLERSTEDTS (1933) übereinstimmen, ist anzunehmen, daß von STERN (1936) und SOLCHER

(1955) unterschiedliches Material, das heißt, nicht nur sog. "senile Normalfälle" untersucht wurden.

Neben dem Alterspigment fanden wir in unserem Material am caudalen Pol am Rand des Kerns bei allen Fällen mittelgroße melaninhaltige Zellen. Daneben fielen bei vier Fällen im Zentrum des Nucleus ruber einzelne gleichartige pigmentierte Zellen auf.

Nach STERN (1936) ist der Nucleus ruber frei von melaninhaltigen Zellen. Die am unteren Pol des Kerns vorkommenden mittelgroßen pigmentierten Zellen werden von FOIX und NICOLESCO (zit. bei SPATZ 1935) als "formation grise cupuliforme peri-retrorubrique" bezeichnet. EMMA (zit. bei SPATZ 1935) rechnet die pigmentierten Elemente zur substantia nigra.

Im Zentrum des roten Kerns vorkommende Melaninzellen werden nicht erwähnt.

Gliale Veränderungen

Während v. MONAKOW (1909) von einer "nur ganz mäßigen Menge Gliazellen" im Nucleus ruber spricht, betont STERN (1936) den ausgesprochenen Gliazellreichtum des Kerns. Er nimmt an, daß v. MONAKOWs Eindruck aufgrund der seinerzeit unzureichenden Färbemethoden zustande kam. Übereinstimmend berichten jedoch beide von zahlreichen Gliazelltrabanten, die die Nervenzellen umgeben. STERN (1936) warnt davor, das Zellbild deshalb als pathologisch anzusehen. Er spricht von "Pseudoneuronophagie" im Sinne SPIELMEYERS (1922). SPIELMEYER versteht darunter eine Anhäufung gliöser Elemente ohne Anhalt für eine Freßtätigkeit.

Wir können den Gliazellreichtum bei unseren Altersfällen bestätigen, ebenfalls die ausgeprägte Satellitose. Besonders reich scheint der jugendliche Fall an Trabantenzellen zu sein.

KING (1970) findet bei seinen licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Gliazellen im Nucleus ruber Oligodendroglia und Astroglia in der Nähe von Neuronen und Gefäßen. Ihm fällt besonders die Anhäufung

perineuroner Oligodendroglia im kleinzelligen Anteil des roten Kerns auf. Das Vorkommen von Mikroglia erwähnt er.

Da es sich bei einer Neuronophagie hauptsächlich um eine Ansammlung mikrogliöser Elemente handelt (HAGER 1968), ist der von STERN (1936) benutzte Ausdruck "Pseudoneuronophagie" für die Nervenzellsatelliten heute nicht mehr gerechtfertigt.

Auch wir konnten mit Hilfe der von KELEMEN (1973) entwickelten Silberimprägnation feststellen, daß es sich bei den perineuronalen Gliatrabanten unserer Altersfälle nicht um Mikroglia handelt.

Mikroglia lag vielmehr perivaskulär oder diffus im Gewebe verstreut, besonders im kleinzelligen Anteil. Zwei Altersfälle waren bevorzugt betroffen und zeigten eine vermehrte Mikroglia proliferation, während die restlichen Fälle nur vereinzelt Mikrogliazellen aufwiesen.

Über das Verhalten der Mikroglia im Alter ist nur wenig bekannt. CREUTZFELD und METZ (1926) berichten über eine Vermehrung der Hortegazellen im Alter, die hauptsächlich um senile Drusen gelagert und Fettstoffe gespeichert haben sollen. GELLERSTEDT (1933) kann diese Ergebnisse bei seinen Untersuchungen nicht bestätigen.

CERVOS-NAVARRO et al (1972) und EBHARDT et al (1974), die das Verhalten der Mikroglia in der Substantia nigra bei Über-90-jährigen untersucht haben, vermuten, daß das in der Substantia nigra nach dem Zelluntergang frei im Gewebe liegende Melanin, bzw. das im Melanin enthaltene Lipofuszin und das abgelagerte Lipofuszin einen Proliferationsreiz auf die Mikroglia ausübt.

Auch SCHNEIDER/FERSZT (1971) fanden regelmäßig im Rückenmark, ebenso wie KERBER/LINDENBECK (1973), in der Medulla oblongata bei Über-90-jährigen Mikrogliazellen, die Lipofuszin gespeichert hatten.

Eigenständige Altersveränderungen der Mikroglia und auch der Oligodendroglia ließen sich bisher nicht nachweisen (ARENDT 1972).

Altersveränderungen der Astroglia wie Proliferation, Hypertrophie, ver-

mehrte Gliafaserbildung (RAVENS und CALVO 1956) oder die gliale Lipopigmentdystrophie (SEITELBERGER 1968) konnten wir bei unseren Fällen nicht beobachten. Lediglich in einem Fall erschienen die Kerne der Astrogliazellen vergrößert.

Dagegen waren die am alten Gehirn oft beschriebenen Corpora Amylacea in fast allen Fällen zu sehen. Sie traten jedoch nur vereinzelt, meist in der Nähe der Raphe, auf.

Diese sphärischen Mukopolysaccharide (HAGER 1968) kommen vorzugsweise an anatomischen und histologischen Grenzflächen vor (SPIELMEYER 1922, GELLERSTEDT 1933 u.a.). Sie gelten als dystrophische Astrogliaveränderungen. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen liegen sie im Zytoplasma von Astrocytenfortsätzen (RAMSEY 1965).

STERN (1936) spricht von einer auffallend geringen Neigung zur Ausbildung einer Fasergliose im Nucleus ruber, auch bei sicher degenerativen Schädigungen.

GERHARD (1972) konnte bei der Untersuchung der Mittelhirngliose feststellen, daß unspezifische, altersbedingte Faktoren keinen Einfluß auf die Vermehrung von fibrillären Astrozyten haben, sondern daß sie hauptsächlich bei spezifischen Veränderungen wie Diabetes, Alkoholismus und Epilepsie auftreten. Auch traten bei Psychosen vermehrt Fasergliosen im Mittelhirn auf. Ein signifikanter Anstieg mit dem Alter war nicht nachweisbar.

Speziell im Nucleus ruber fanden sich fibrilläre Astrozyten nur bei generalisierten Gliosen.

Bei unseren Altersfällen war in keinem Fall eine Fasergliose zu finden.

Gefäße

Von den Wandveränderungen der Hirngefäße haben nur die Arteriosklerose und die kongophile Angiopathie eine eindeutige Beziehung zum Altern (PEIFFER 1968). Nach SABUNCU (1972) kommt dem fibrösen Typ der Arteriosklerose bei den Gefäßveränderungen des Gehirns die Hauptrolle zu.

RESCH und BAKER (1964) fanden einen linearen Anstieg der Arteriosklerose mit zunehmendem Alter, nur 5 % der Gefäße von Über-80-jährigen waren nicht arteriosklerotisch verändert. Auch PEIFFER (1968), GERHARD (1971), EBHARDT et al (1973) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Seit längerem ist auch bekannt, daß die Gefäßwandveränderungen der Körperarterien und die der Hirnbasisgefäße schlecht korrelieren (GERHARD 1968, PEIFFER 1968, STILLER und KATENKAMP 1971, ARENDT 1972).

Ebensowenig besteht eine Korrelation zwischen den Hirngefäßen, den Gefäßen über der Konvexität und den intrazerebralen Gefäßen (RESCH und BAKER 1964, PEIFFER 1968, GERHARD 1968, ZÜLCH 1969, STILLER und KATENKAMP 1971 u.a.). Die Hirnbasisgefäße zeigen bei der Ausbildung der Arteriosklerose ein typisches Befallmuster (RESCH und BAKER 1964). Am stärksten betroffen ist neben der A. carotis interna die A. basilaris und die A. cerebri posterior, es folgen die Aa. vertebrales, die A. cerebri media, die Rami communicantes und die A. cerebri anterior.

KERBER/LINDENBECK (1973) konnten dieses Verteilungsmuster bei der Untersuchung unserer Altersfälle ebenfalls feststellen. Auffallend war, daß nur bei einem Fall der Über-90-jährigen die Arteriosklerose der Hirnbasisgefäße hochgradig war.

Ebensowenig wie KERBER/LINDENBECK (1973) fanden wir keine Beziehung zwischen den Wandveränderungen extra- und intrazerebraler Gefäße.

Im Nucleus ruber finden sich hauptsächlich Kapillaren, nur einzelne kleine Arterien und Venen.

Selbst bei Gehirnen mit stark arteriosklerotisch veränderten Hirnbasisgefäßen sind die intrarubralen Gefäße zart und unauffällig. Als einzige Veränderung war in drei Fällen eine sehr gering ausgeprägte Kapillarfibrose zu sehen. Den bei v.MONAKOW (1909) und STERN (1936) beschriebenen Kapillarreichtum des roten Kerns finden wir bei unseren Fällen unabhängig vom Alter wieder. Bei einem Vergleich zum Jugendlichen liegt bei den Altersfällen keine Reduzierung der Kapillaren vor. Ebenso läßt sich keine Vermehrung der

Kapillardichte aufgrund der Schrumpfung des alten Materials feststellen.

V.BRAUNMÜHL (1957) bezeichnet die Kapillarfibrose als "reine Alterserscheinung". Sie äußert sich in einer geringen bindegewebigen Verdickung der Gefäßwand der Prä- und Postkapillaren (WÜNSCHER 1955). Ein nachteiliger Einfluß auf den Stoffaustausch läßt sich leicht erkennen (WÜNSCHER 1955, ZÜLCH 1969, THEIMER 1973 u.a.).

BÜRGER (1965) sah in der Kapillarfibrose einen selbständigen Vorgang und ein Kernproblem der Altersforschung: "Der Mensch ist so alt wie seine Haargefäße" (zit. bei THEIMER 1973).

Von der Kapillarfibrose abzutrennen ist die insgesamt seltene hyaline Entartung der Gefäße oder Arteriosklerose (STILLER und KATENKAMP 1971), die besonders die kleinen Gefäße, hauptsächlich die Präkapillaren betrifft. Ihre enge Korrelation zum Hochdruck ist bekannt (PEIFFER 1968, ZÜLCH 1969, DAGO-AKRIBI 1969, STILLER und KATENKAMP 1971, ARENDT 1972).

Eine weitere Gefäßwandveränderung, die drusige Gefäßwandentartung (SCHOLZ 1938) unterscheidet sich grundlegend von den arteriosklerotischen und hyalintischen Gefäßwandveränderungen (PEIFFER 1968). Sie ist identisch mit der dyshorischen Angiopathie (MOREL und WILDI 1952/55) und der kongophilen Angiopathie (PANTELAKIS 1954). STILLER und KATENKAMP (1971) stellten fest, daß es sich um eine primäre Altersamyloidose handelt, die zusammen mit anderen Gefäßveränderungen vorkommt.

Bevorzugte Lokalisationen sind Kapillaren, Präkapillaren und Arteriolen der Großhirnrinde, des Kleinhirns und der Meningen (MOREL und WILDI 1955, PEIFFER 1968, STILLER und KATENKAMP 1971).

SCHLOTE (1965) konnte das in der Gefäßwand abgelagerte Material als Amyloid identifizieren. STILLER und KATENKAMP (1971) bestätigten die Amyloidnatur. Die Kongophile Angiopathie, die Krankheitswert besitzt (STOCHDORPH 1968, PEIFFER 1968), wurde bisher im Nucleus ruber nicht beschrieben.

Gefäßwandschlängelungen, Knäuel und Schlingenbildungen, wie sie von SCHNEIDER/FERSZT (1971) im Rückenmark und in der Medulla oblongata von KERBER/LINDENBECK (1973) beschrieben wurden, sahen wir im Nucleus ruber nicht. Diese schon von SPIELMEYER (1922), GELLERSTEDT (1933) u.a. beschriebenen Erscheinungen, die eine Gefäßvermehrung vortäuschen, wurden als Folge von Parenchymschrumpfungen angesehen. In neuerer Zeit stellte HASSLER (1967) jedoch zusätzlich eine absolute Längenzunahme, besonders der kleinen Venen, fest.

Eisen

Stark eisenpositive Gebiete des Gehirns sind schon makroskopisch am ungefärbten Material durch eine besondere Eigenfarbe zu erkennen (SPATZ 1922).

SPATZ (1922) unterscheidet aufgrund verschieden starker Anfärbbarkeit (Berliner-Blau- und Schwefel-Ammonium Turnbull-Blau-Methode) drei bzw. vier Gruppen eisenhaltiger Zentren im ZNS.

Zur ersten Gruppe, die die stärkste makroskopische Reaktion hervorruft, gehören Pallidum und die rote Zone der Substantia nigra. Hier treten reichlich intrazelluläre Eisenkörnchen auf, die meist in Gliazellen, seltener in Nervenzellen gelegen sind.

Die zweite Gruppe, zu der auch der Nucleus ruber gerechnet wird, zeichnet sich auch noch durch eine deutliche makroskopische Eisenreaktion aus, mit mikroskopischer Diffusfärbung, wobei die feingranuläre Speicherung meist fehlt. Ferner gehören zu dieser Gruppe Putamen, Nucleus caudatus, Corpus Luysii und Nucleus dentatus.

Zur dritten Gruppe werden Groß- und Kleinhirnrinde, Nucleus anterior und medialis thalami, Ganglion habenulae und einige andere Gebiete der grauen Substanz gerechnet. Hier läßt sich nur noch eine makroskopische Eisenreaktion feststellen.

Zentren, die fast keine mikrochemische Reaktion hervorrufen, wie z.B. Anteile des Rückenmarks, die Spinalganglien und die untere Olive, werden zur

vierten Gruppe gerechnet.

Das Zustandekommen der rötlichen Farbe des Nucleus ruber ist hauptsächlich auf eine Eisenverbindung in kolloidaler Form zurückzuführen (SPATZ 1935). Obwohl nur ein geringer Teil der metallhaltigen Verbindungen eine Eigenfarbe besitzt, spricht SEITELBERGER (1965/66) von Kupfer- und Eisenpigmenten im Nucleus ruber. Er betont die Rolle der Spurenelemente Kupfer und Eisen bei der Gewebsatmung. Das autochtone Gehirneisen nimmt nicht am Eisenstoffwechsel teil und bleibt als indolenter Bestandteil im Gewebe liegen. Im Alter kommt es lokal zu einer Vermehrung des Eisens (SEITELBERGER 1965/66). Auch GELLERSTEDT (1933) stellt, ebenso wie MÜLLER (1939), eine Vermehrung des darstellbaren Gehirneisens im Alter fest.

METZ (1926) untersuchte das Verhalten der drei Gliazellarten bei der Eisenspeicherung.

Er findet, daß das Eisen der von SPATZ (1922) beschriebenen ersten Gruppe hauptsächlich von Oligodendroglia aufgenommen wird. Hortegazellen beteiligen sich erst, wenn ein höherer Grad an Eisen erreicht ist und Astrozyten nehmen seiner Meinung nach noch später an der Eisenaufnahme teil.

Bei der zweiten Gruppe ist schon eine mäßige Menge eisenspeichernder Oligodendrogliazellen nicht mehr als normal anzusehen, da hier gewöhnlich nur eine diffuse Durchtränkung des Gewebes vorliegt.

Im Nucleus ruber sieht er bei einer geringen Zahl von Oligodendrogliazellen 1 - 3 blaue Eisenkörnchen im Zytoplasma. Im dorsalen Abschnitt des Zentrums, in welchem auch die diffuse Eisendurchtränkung stärker ist, ist die Zahl der speichernden Oligodendrogliazellen größer. Dort beobachtet er auch Hortegazellen und Astrozyten, die Gefäße sind frei.

EBHARDT et al (1974) stellen nur einen diskreten Eisengehalt in der Substantia nigra bei Über-90-jährigen fest. Lediglich bei drei Fällen zeigte sich in der roten Zone der Substantia nigra eine ausgeprägte Eisenreaktion. Das Eisen lag dabei meist im Gewebe oder war von Astrocyten bzw. Mikroglia aufgenommen worden.

Bei unserem Material konnten wir ebenfalls keine ausgeprägte Eisenvermehrung erkennen. Lediglich zwei Fälle fielen durch vermehrten Eisengehalt auf, wobei der kleinzellige Anteil des Nucleus ruber bevorzugt war. Das Eisen lag hier meist perivascular, seltener intrazellulär.

Morphometrie

Bei der orientierenden Durchsicht der histologischen Präparate des Nucleus ruber entstand das Problem der Abgrenzung des Kerns nach oral- und caudalwärts innerhalb der Schnittserien.

Im NISSL-Bild fiel eine unterschiedliche Nervenzelldichte in verschiedenen Ebenen des Kerns, ebenso wie unterschiedlich große Flächen des Mittelhirns und des Nucleus ruber auf dem Querschnittsbild auf.

Um diese subjektiven Eindrücke mit einem im Rahmen dieser Arbeit vertretbaren Aufwand quantitativ zu erfassen, wurden Zellschätzungen und Flächenmessungen mit Hilfe der oben angegebenen Methoden durchgeführt.

Bei Nervenzell- und Gliazellschätzungen wird die durchschnittliche Zelldichte auf dem Querschnittsbild erfaßt. Die Unterteilung des Kerns in verschiedene Unterkerne, wie sie von v.MONAKOW (1909) vorgenommen wird, kann bei der angewandten Methode nicht berücksichtigt werden.

Ebenso wird eine Zelldichte unter 1 %, die hauptsächlich im großzelligen Anteil des Kerns vorkommt, nicht erfaßt.

V.MONAKOW (1909), der vergleichende Messungen des Mittelhirns und roten Kerns bei verschiedenen Säugetieren und beim Menschen durchgeführt hat, betont die Schwierigkeiten beim Auffinden einer für alle Mittelhirne vergleichbaren Ebene. Hierbei konnte er sich nur an anatomischen Merkmalen orientieren.

Wie unsere Messungen zeigen, fällt bei allen untersuchten Fällen die größte Zelldichte des Nucleus ruber mit der größten Querschnittsfläche zusammen. An dieser Stelle wird die Mitte der roten Kerne angenommen.

Durch die in dieser Arbeit angewandten Methode ist es anhand der graphischen Darstellungen möglich, den jeweils in der Mitte der Kerne liegenden Schnitt zu ermitteln und diese Schnitte miteinander zu vergleichen.

STERN (1936) zeigt in seinem Schema über die Zellverteilung im roten Kern, daß sich die größte Zelldichte in den caudalen Partien medial und im oralen Anteil die größte Zelldichte lateral befindet. Diesen subjektiven Eindruck können wir bestätigen.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen finden v.MONAKOW (1909) und STERN (1936), der sich eng an v.MONAKOWs Ausführungen hält, im Zentrum des Kerns eine relativ zellarme Zone. Aus den Beschreibungen beider geht jedoch nicht hervor, ob es sich um die Gesamtzellzahl, das heißt Nervenzellen und Gliazellen, oder nur um die Nervenzellzahl handelt.

Analog zu unseren Ergebnissen fanden DAVENPORT und RANSON (1930) bei der Katze und beim Kaninchen die Nervenzellen im Mittelteil des Nucleus ruber am dichtesten.

V.MONAKOW (1909) findet eine durchschnittliche Länge des roten Kerns von 10 - 11 mm und einen vertikalen und horizontalen Durchmesser von je 8,5 mm. Der rote Kern erfährt damit von allen v.MONAKOW (1909) untersuchten Säugern beim Menschen die größte Ausdehnung.

Nach OLZEWSKI und BAXTER (1954), die verschiedene Kerne des menschlichen Hirnstamms vermessen haben, beträgt die durchschnittliche Länge des Nucleus ruber nur 6 mm (zit. bei BLINKOV 1968).

Auch relativ, das heißt im Verhältnis zur Größe des Mittelhirns, ist der rote Kern beim Menschen am größten.

Nach v.MONAKOW (1909) verhält sich sein Durchmesser zur Höhe des Mittelhirns beim Menschen wie 1:4, während er sich bei allen anderen Säugern wie 1:6,0 bis 1:7,5 verhält.

ARTJUCHINA (1952) untersuchte das Volumen des Nucleus ruber im Verhältnis zum Volumen des Mittelhirns beim Menschen und bei verschiedenen Tie-

ren. Sie fand ein absolutes Volumen des Kerns von durchschnittlich 136,8 mm³ und ein relatives, das heißt im Verhältnis zum Mittelhirn von 9 % beim Menschen.

Im Vergleich hierzu macht das Volumen bei subprimaten Säugetieren nur 1,6 bis 2,9 % des Volumens des Mittelhirns aus.

Unsere Messungen an den im Zentrum des roten Kerns liegenden Schnitten ergeben ein Verhältnis der Flächen des roten Kerns zur Fläche des Mittelhirns von 1:14,3 bis 1:16,1. Prozentual ausgedrückt bedeutet dies, daß der rote Kern 6,2 bis 7 % der Fläche des Mittelhirns einnimmt (Tabelle III). Auffallend ist, daß das Mittelhirn von GZ 58/72 fast doppelt so groß ist wie das der übrigen Fälle und hier der Nucleus ruber 4,2 % der Fläche des Mittelhirns einnimmt.

Die von TOMASCH (1972) hervorgehobene persönliche Variationsbreite, die besonders bei morphometrischen Messungen zu berücksichtigen ist, wird hier deutlich.

BLINKOV (1968) findet die Methoden zur Messung mikroskopischer Objekte am Zentralnervensystem noch sehr unvollkommen. Seiner Meinung nach können die bisher vorhandenen Ergebnisse lediglich als eine Annäherung an die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse betrachtet werden.

Obwohl sich verschiedene Autoren ausschließlich mit der Methodik und den Problemen der quantitativen Auswertung histologischer Veränderungen beschäftigen (TREFF 1963, 1964, 1967, BLINKOV 1968, SABUNCU 1972 u.a.) bedauert TOMASCH (1972) die Unzulänglichkeit der bisher angewandten Methoden besonders bei der Frage nach der Nervenzellratifizierung im Alter. Er spricht in diesem Zusammenhang von "Neuromythologie".

Tatsächlich sind die Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet sehr unterschiedlich.

Die meisten Autoren, die keine quantitativen Untersuchungen über die Nervenzelldichte im Alter durchgeführt haben, berichten zum Teil von einem

"erheblichen Nervenzellschwund im Alter" (GELLERSTEDT 1933, WÜNSCHER 1955). ANDREW (1971) stellt verallgemeinernd fest, daß beim alten Menschen die Zellen weiter auseinander liegen und daher geringer geworden sein müssen. Nach THEIMER (1974) scheint jedoch der altersmäßige Nervenzellschwund der Purkinjezellen als gesichert.

Er glaubt jedoch nicht an ein obligates Alterungsmuster verschiedener Gebiete des ZNS, wie es von O. und C. VOGT (1946) angenommen wird.

Einem bevorzugtem Untergang der kleinen und einer Schonung der großen Nervenzellen begegnet man seiner Meinung nach öfter.

TOMASCH (1972) glaubt, daß bei Anwendung kritischer Methoden bei der Untersuchung gut abgegrenzter Kerne, deren absoluter Zellgehalt sich leicht feststellen läßt, keine Altersvariationen nachweisbar sind.

Eine systematische morphometrische Untersuchung des Nucleus ruber bietet sich hier geradezu an.

Statistisch relevante morphologische und morphometrische Untersuchungen über die senile Involution eines Kerns sind bisher, zumindest im deutschsprachigen Raum, nur vom Nucleus dentatus des Kleinhirns bekannt (HÖPKER 1951, TREFF 1971).

Dieser Kern ist im Gegensatz zum Nucleus ruber räumlich äußerst kompliziert gebaut und gegen exogene Noxen besonders empfindlich. Erkrankungen des Kerns können jedoch, soweit sie sich klinisch manifestieren, weitgehend ausgeschlossen werden, da sie sich durch Motilitätsstörungen bemerkbar machen würden.

HÖPKER (1951) fand eine Schrumpfung der grauen Substanz des Nucleus dentatus um 30 % und eine Zunahme der Zellzahl im Alter von ebenfalls 30 %. Er schloß daraus eine Konstanz der Nervenzellzahl selbst im hohen Alter.

HÖPKER (1951) nimmt an, daß der Reparationsapparat der Zelle imstande sei, alle Schädigungen, die im Laufe des Lebens an den Nucleus dentatus herantreten, auszugleichen.

TREFF (1973) findet zusätzlich zu der Nervenzellkonstanz im Nucleus dentatus einen im 7. Jahrzehnt beginnenden Gliazellausfall. Im 9. und 10. Dezenium sollen die Gliazellen nur noch $\frac{1}{5}$ der ursprünglichen Zellen ausmachen.

TOMASCH (1972) findet die von HÖPKER (1951) berechnete Gesamtzellzahl des Nucleus dentatus ebenso unhaltbar, wie die von ihm erhobenen Schlußfolgerungen über das Altern des Nucleus dentatus.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Arbeit als Teil des Altersforschungsprogramms des Instituts ist es, die normale Involution des Nucleus ruber makroskopisch und histologisch bei Über-90-jährigen zu erkennen.

Als Material dienten 6 Mittelhirne von über-90-jährig Verstorbenen, sogenannten "senilen Normalfällen" und zur Kontrolle das Gehirn eines 19-Jährigen. Insgesamt wurden 4200 Serienschnitte angefertigt und mit acht verschiedenen Färbungen untersucht.

Mit der Frage nach Gewebsschrumpfung und Nervenzellreduktionen im Alter wurden Flächenmessungen des Mittelhirns und Nucleus ruber sowie Nervenzell- und Gliazellschätzungen und Nervenzellzählungen anhand der Schnitte durchgeführt.

Die Ergebnisse sind:

Alle untersuchten roten Kerne weisen makroskopisch keine Altersveränderungen auf.

Die früher beschriebene normale Anatomie und Histologie wird im allgemeinen bestätigt.

In vier Fällen wurden jedoch jeweils im Zentrum der Kerne einzelne mittelgroße melaninhaltige Nervenzellen gefunden, die in der mir bekannten Literatur nicht erwähnt werden.

Bei allen Altersfällen findet man eine durchschnittlich mittelgradige Lipofuszin-einlagerung in den Ganglienzellen, wobei die kleinen Nervenzellen vereinzelt stärker betroffen sind.

Zellatrophien treten in drei Fällen auf.

Altersveränderungen der Gliazellen lassen sich nicht erkennen.

Mikroglia proliferation tritt in 2 Fällen, hauptsächlich im kleinzelligen Anteil des Kerns, auf.

Die Gefäße sind bis auf eine geringgradige Kapillarfibrose unauffällig und zart.

In einem Fall ist eine etwas stärker ausgeprägte perivaskuläre Entmarkung zu sehen.

Mikroskopisch darstellbares Eisen findet man nur in zwei Fällen, bevorzugt im kleinzelligen Anteil des Kerns.

Die morphometrischen Untersuchungen zeigen, daß die Nervenzelldichte im roten Kern caudalwärts zunächst sehr gering ist, dann größer wird und im oralen Anteil wieder abnimmt.

Im Gegensatz hierzu ist die Gliazelldichte im ganzen Kern gleich.

Die größte Nervenzelldichte fällt mit der größten Querschnittsfläche der Kerne zusammen.

Hier wird die Mitte der roten Kerne angenommen.

Im Zentrum der Kerne ergibt sich kein Anhalt für Gewebsschrumpungen und Nervenzellreduktionen.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß der Nucleus ruber im normalen Senium, selbst im höchsten Alter, nur geringe Altersveränderungen aufweist. Hierdurch ist es bei diesem Kern leicht möglich, pathologische von normalen Altersveränderungen abzugrenzen.

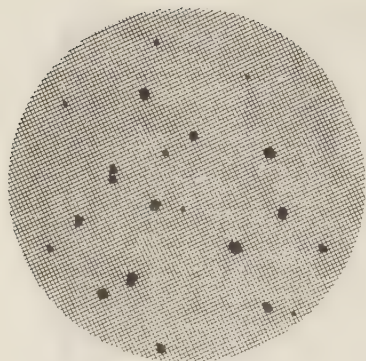
TABELLE I klinische und pathologisch-anatomische Daten

fd.Nr. 52-Nr.	Alter Geschl.	Hirngew. Körper- gew.	klin. Diagnose	path. Diagnose	Todesursache	Atrophie Großh. Kleinh.	Arteriosk. A.bas. Aorta
Contr. 0 28/71	19 J. m.	- 65 kg	Tod durch Stichverletzung	Herzstich, Blut im Herz- beutel und linker Brust- höhle	Verbluten durch Herzstich	- -	- -
1 58/72	92 m.	1370 g	Echinokokkus	Chondrom der li. Lunge	Linksherz- versagen	+	++ +
2 01/71	93-6 m.	1290	Harnblasen-Ca	Allgem.Arteriosklerose	toxisches Herz- kreislaufversagen	++ ++	++ ++
3 23/71	94-1 w.	60 1030	Prostata-Adenom Bronchopneumonie	Leberdystrophie ---	Bronchopneumonie tox. Herzkreis- laufversagen	++ +	++ -
4 01/71	94-8 w.	1230 39	Oberarmkopffraktur re. Schenkelhalsfraktur re. Mammacarcinom Pneumonie	chron. substantielles Lungenemphysem meta- stasierendes Mammacar- cinom, Vitium cordis	Lungenembolie Lungeninfarkt Infarktpneumonie	++ ++	+ +
5 13/70	98-5 w.	1160 61	Cholecystopathie Bronchopneumonie	Cholangio-Angiolithiasis abszedierende Pneumonie mittelgradige Arterio- sklerose	abszedierende Pneumonie	(+)	++ ++
6 00/71	98-9 w.	1150 56	chron. Obstipation Herzinsuffizienz Pneumonie, Urämie	komb. Mitralklappen- pyelonephritische Schrumpfleiere, chron. Urämie, Colon-Ca	toxisches Herz- kreislaufversagen katharralisch- eitrige Bronchitis	+++ ++	++ +++

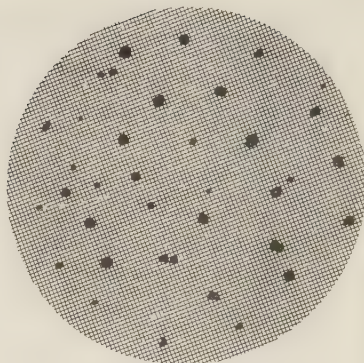
TABELLE III Morphometrische Messungen am Mittelhirn und Nucleus ruber

lfd.Nr. GZ-Nr.	Alter Geschl.	Hirngew. Körper- gew. g kg	Schnitt Nr.	Fläche Mittel- hirn mm ²	Fläche N.ruber mm ²	Nervenzell- schätzung %	Anzahl Nervenz./ schnitt	Verhältnis Fläche N.ruber Mittelhirn	Anzahl Nervenzellen/ Fläche N.ruber (Zelldichte)
0 328/71	19 J. m.	- 65	222	330	22,5	7,5	600	1/14,6 6,8 %	26,7 /mm ²
1 58/72	92 m.	1370 -	102	609	25,5	7,5	675	1/23,8 4,2	26,5
2 101/71	93-6 m.	1290 60	202	350	24,5	7,5	590	1/14,3 7	24
3 223/71	94-1 w.	1030 -	172	358	23	7,5	585	1/15,4 6,4	25,4
4 201/71	94-8 w.	1230 39	212	364	24	7,5	600	1/15,2 6,6	25
5 313/70	98-5 w.	1160 61	212	357	23,5	7,5	580	1/15,2 6,6	24,6
6 200/71	98-9 w.	1150 56	202	371	23	7,5	520	1/16,1 6,2	22,6

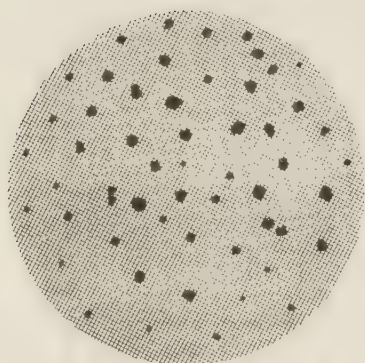
1%



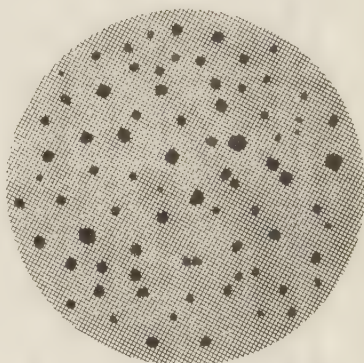
2.5 %



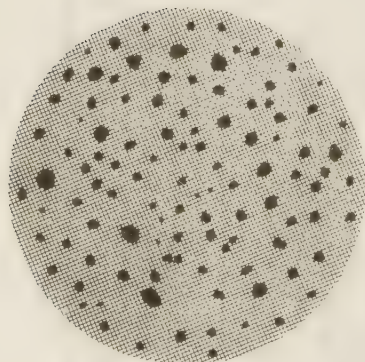
5 %



7.5 %



10 %



12.5 %

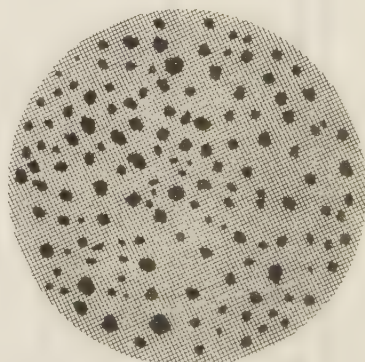
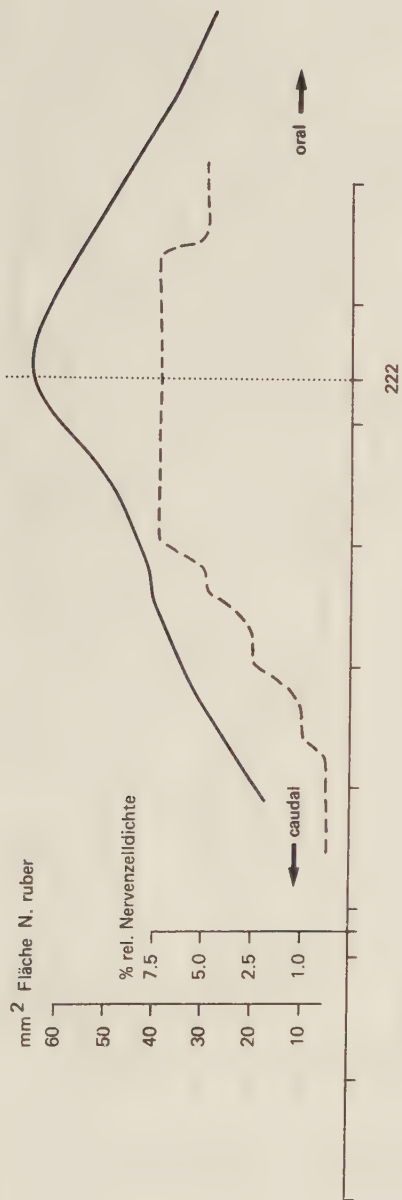


Abb. 16 Diagramme zum Schätzen von Flächenanteilen (%)
nach BACELLE und BOSELLINI (1965)

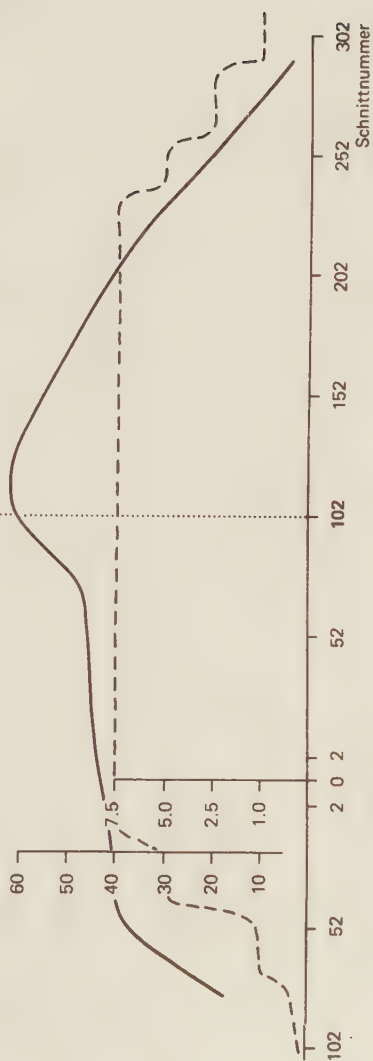
Kontrolle
GZ 328/71

Abb. 9



GZ 58/72

Abb. 10



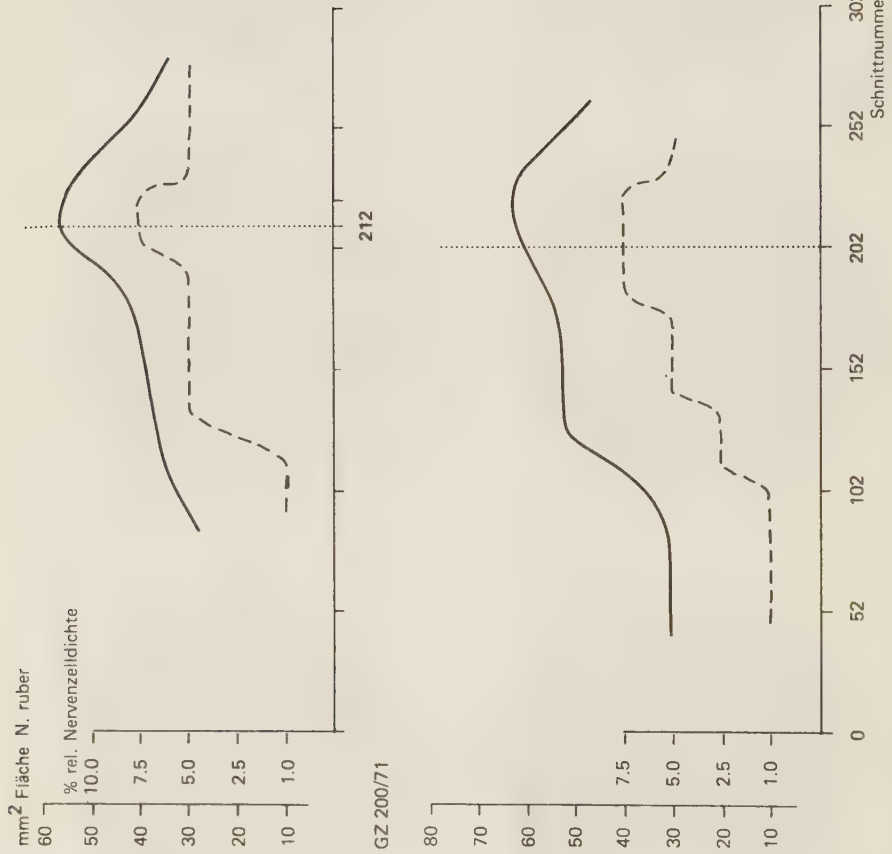
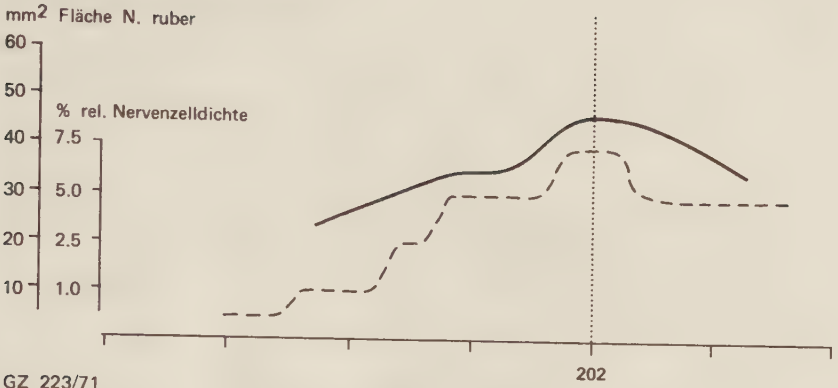
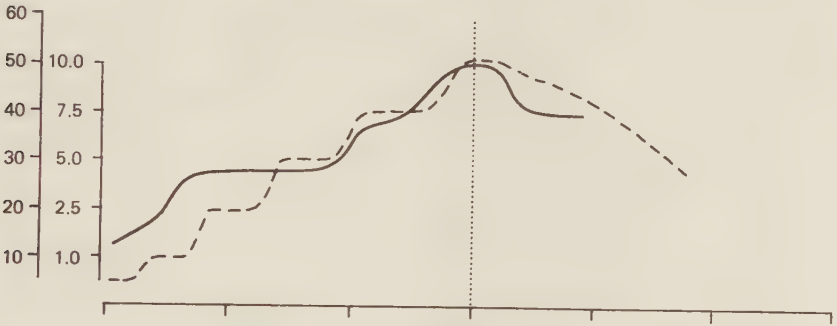


Abb. 12 GZ 200/71

bb. 13 GZ 101/71



bb. 14 GZ 223/71



bb. 15 GZ 201/71

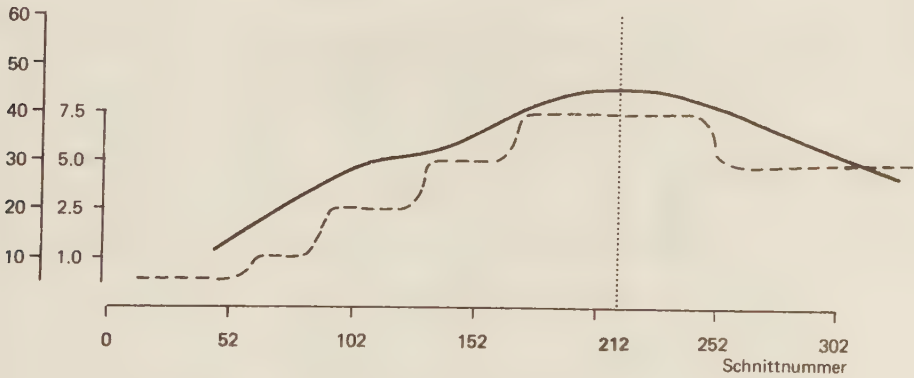


Abb. 9-15 Abhängigkeit der rel. Nervenzelldichte (---), bzw. mm² der roten Kerne von der Schnitthöhe (Schnittnummer)

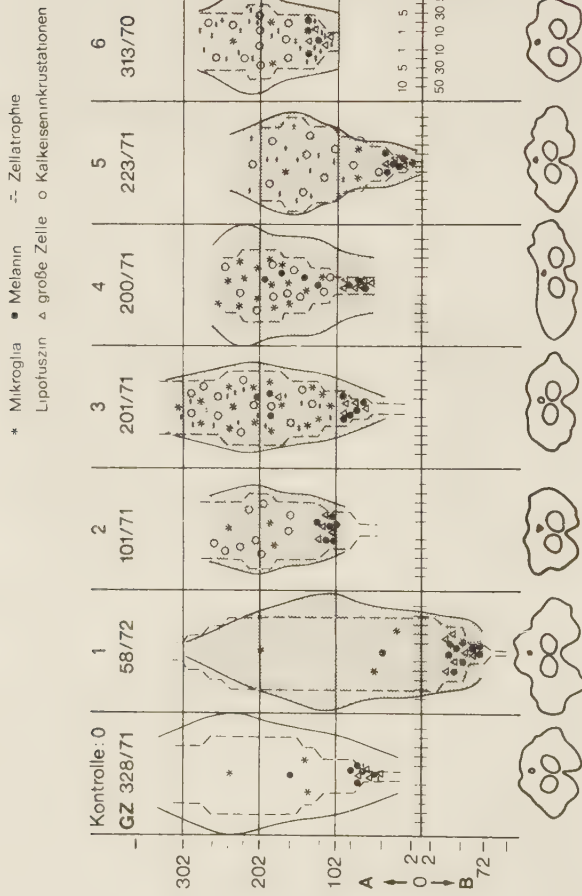


Abb. 17 Darstellung der wichtigsten histologischen und morphometrischen Ergebnisse

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREW, W. The Anatomy of Aging in Man and Animals
Grune and Stratton, Inc. 1971, Teil III/20
218-237 (1971)
2. ders. Structural Alterations with Aging in the Nervous
System, J.Chron.Dis.3, 575-596 (1956)
3. ARENDT, A. Altern des Zentralnervensystems in: Hdb.allg.
Path.Bd.VI/4 490-523 J.Springer Verlag 1972
4. ARTJUCHINA, N.J. Vergleichende Untersuchungen am Nucleus ruber
der Säugetiere (russ.) Autoref. Diss. Moskau
(1952) zit. bei BLINKOV 1968)
5. ARUTJUNOVA, A. Altersveränderungen in der Zahl der Nerven-
und Gliazellen beim Menschen (russ.) Aser-
beidsch.Med.Zeitschr. 150-155 (1938) (zit. bei
BLINKOV 1968)
6. BACELLE, L.
BOSELLINI, A. Diagrammi per la stima visiva della composizione
nelle rocce sedimentaire. Annali di Universita di
Ferrara N.S., Sez.IX., Sci.Geol.Pal.4, 59-83
(1965)
7. BECHTEREW, W. Über eine bisher unbekannte Verbindung der gro-
ßen Oliven mit dem Großhirn. Neurol. Zentralbl.
4, 194-196 (1885)
8. BLINKOV, S. Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen,
VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1968)
9. BRAUNMÜHL, A.v. Alterserkrankungen des Zentralnervensystems.
Senile Involution.Senile Demenz.Alzheimer'sche
Krankheit in: Hdb.d.spez.path.Anatomie u.Histo-
logie Bd.XIII/A 337-529 J.Springer Verlag 1957

10. BÜRGER, M. Altern und Krankheit, Abh.Sächs.Akad.Wiss.,
2.Aufl., Leipzig 1957
11. BUSCH, W. Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei An-
gehörigen des hohen Greisenalters, Z. Alterns-
forsch.12, 103-132 (1958)
12. BRIZZEE, K.R. Depth Distribution of Lipofuscin Pigment in Cere-
JOHNSON, F.A. bral Cortex of Albino Rat. Acta Neuropath.(Berl.)
16, 205-219 (1970)
13. CARPENTER, M.B. A Study of the Red Nucleus in the Rhesus Monkey,
J.Comp. Neurol.105, 195-239 (1956)
14. CERVOS-NAVARRO, J. Morphologie des Rückenmarkes und Hirnstammes
EBHARDT, G. bei 90-Jährigen, 2. Sympos. Arbeitsgemeinsch.
SCHNEIDER, H. Gerontopsych.2, 42-55 (1972) Berlin
15. CREUTZFELDT, H.G. Über Gestalt und Tätigkeit der Hortegazellen bei
METZ, A. pathologischen Vorgängen, Z.ges.Neurol. u.
Psych.106, 18-53 (1926)
16. DAGO-AKRIBI, A. Pathologisch- anatomische und statistische Unter-
suchungen der Gehirnveränderungen im physiolo-
gischen Alter, Encéphale (Paris) 58, 539-577
(1969)
17. DAVENPORT, H.A. The Red Nucleus and Adjectant Cell Groups,
RANSON, S.W. Arch.Neurol.Psychiatr.24, 257-266 (1930)
18. EBHARDT, G. Statistische Untersuchungen der Arteriosklerose
CERVOS-NAVARRO, J. der basalen Hirngefäße in verschiedenen Lebens-
RESCH, F. altern, 3.Sympos.Arbeitsgemeinsch. Geronto-
SCHNEIDER, H. psych.13, 316-325 (1973) Düsseldorf
19. EBHARDT, G. Veränderungen der Substantia nigra bei Über-90-
CERVOS-NAVARRO, J. jährigen, Neuropath. Pol.12/2, 215-222 (1974)
IGLESIAS, J.R.

20. EMMA, M. Contributo alla conoscenza della topografia della substantia nigra. Riv. Pat. nerv.33, 677-694 (1929) (zit. bei SPATZ 1935)
21. FERSZT, R. Altersveränderungen im menschlichen Rückenmark bei Über-90-jährigen, unter besonderer Berücksichtigung der vaskulären Veränderungen, Inaug. Diss. 1975
22. FOIX et
 NICOLESCO Les noyaux gris centraux et la région mesencéphalique- optique. Paris: Massion & Cie (1925), (zit. bei SPATZ 1935)
23. GELLERSTEDT, N. Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution, Uppsala Läk.Förh. N.F.38 (1933)
24. GERHARD, L. Morphologische Befunde der Differentialdiagnose "Cerebralsklerose" und senile Demenz. Verh. Dtsch.Ges. Path.52, 164-174 (1968)
25. dies. Neuropathologische Aspekte der Gerontopsychiatrischen Terminologie, Meßverfahren und Bewertungsmethoden, 1.Sympos.Arbeitsgemeinschaft. Gerontopsych.5, 72-85 (1971) Krefeld
26. dies. Statistische Untersuchungen zur Gliosehäufigkeit und dem Verteilungsmuster von Gliosen im Mittelhirn, 2.Sympos.Arbeitsgemeinschaft.Gerontopsych.9, 24-25 (1972) Berlin
27. GRODDECK-
 ROSTOCK, H. Sektionsbefunde bei Über-80-jährigen, Z. Altersforsch.1, 238-255 (1939)
28. GROFAFA, I.
 MARSALA, J. Tvar a struktura nucleus ruber u cloveka. Morfologie 8, 215-237 (1960) (zit. bei MASSION 1971)

29. HAGER, H. Allgemeine morphologische Pathologie des Nervensystems, in: Hdb.d.Allg.Path.Bd.III/3, J.Springer-Verlag, Berlin (1968)
30. HALLERVORDEN, J. Das normale und pathologische Altern des Gehirns, Nervenarzt 28, 433-445 (1957)
31. HASSLER, O. Arterial Deformities in Senile Brains. The Occurrence of the Deformities in a Large Autopsy Series and some Aspects of their Functional Significance. Acta neuropath. (Berl.) 8, 219-229 (1967).
32. HATSCHEK, R. Zur vergleichenden Anatomie des Nucleus ruber tegmenti, Arb.Neur.Inst.Wien 15, 89-136 (1907)
33. HEMPEL, K.-J. Quantitative und topische Probleme der Alternsvorgänge im Gehirn. Verh.dtsch.Ges.Path.52, 179-203 (1968)
34. HINDENBURG, J. Verteilungsmuster der senilen Drusen im Frontalhirn bei Über-90-jährigen. Inaug.Diss. (in Vorbereitung.) Berlin 1975
35. HÖPKER, W. Das Altern des Nucleus dentatus. Z. Altersforsch.5, 256-277 (1951)
36. KECK, E. Sektionsbefunde bei 60 Über-90-jährigen. Z. Altersforsch.9, 154-155 (1956)
37. KELEMEN, J. Neue Möglichkeiten der Darstellung der Mikroglia in Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitten. Acta Neuropath. (Berl.) 23, 254-259 (1973)
38. KERBER, A.-E. u. LINDENBECK, H.-B. Morphologische Veränderungen der Medulla oblongata bei Über-90-jährigen unter besonderer Berücksichtigung der Olive und des Nucleus Gracilis. (Inaug.Diss.1973)

39. KING, J.S. The fine Structure of Neuroglial Cells and Pericytes in the Primate Red Nucleus and Substantia Nigra. *Z. Zellforsch.* 106, 306-321 (1970)
40. KUYPERS, H.G.
 et al Cortical Projections to the Red Nucleus and the Brain Stem in the Rhesus Monkey. *Brain res.* 4, 151-188 (1967)
41. LEIBNITZ, L.
 WÜNSCHER, W. Die lebensgeschichtliche Ablagerung von intra-neuralem Lipofuszin in verschiedenen Abschnitten des menschlichen Gehirns. *Anat.Anz.* 121, 132-140 (1967)
42. LISS, L. Senile Brain Changes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 19, 559-571 (1960)
43. MASSION, J. The Mammalian Red Nucleus. *Physiol.Rev.* 47, 383-436 (1967)
44. ders. Le Noyau Rouge: Données Récentes. *Mars.Med.* 108, 195-199 (1971)
45. MEIER, C. Ultrastrukturelle Analyse der Lipofuszinverminderung nach Centrophenoxinbehandlung. In: *Molekulare und zelluläre Aspekte des Alterns. 1. Gießener Sympos.exp.Geront.* hrsg. von D.PLATT, Schattauer Verl.Stuttgart, 241-249 (1971)
46. MEINHARD, P. Senile Veränderungen in der Substantia nigra bei Über-90-jährigen. *Inaug.Diss.* (in Vorbereitung) Berlin 1975
47. METZ, A. Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel. *Z.ges.Neurol.u.Psych.* 100, 428-458 (1926)

48. MONAKOW, C.v. Der rote Kern, die Haube und die Regio subthalamica bei einigen Säugetieren und beim Menschen. Arb.Hirnanat.Inst.Zürich: III, 53-267 (1909) u. IV, 107-243 (1910)

49. MOREL, F. Petite Contribution à l'Etude d'une Angiopathie aparément dyshorique et topistique. Rev.mens. Psychiat. Neurol.120, 352-357 (1950)

50. MOREL, F.
 WILDI, E. Contribution à la Connaissance des Différentes Altérations Cérébrales du Grand Age. Schweizer Arch. Neurol.76, 174-223 (1955)

51. MÜLLER, W. Ergebnisse vergleichender pathologisch-anatomischer Untersuchungen des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Altersveränderungen. Arch.Psych.u.Nervenkrkh.109, 147-181 (1939)

52. NANDY, K.
 Bourne, G. Effect of Centrophenoxine on the Lipofuscin Pigments in the Neurones of Senile Guinea-pigs. Nature 210, 313-314 (1966)

53. NAUDA, B.S.
 GETTY, R. Lipofuscin Pigment in the Nervous System of Aging Pig. Exp.Geront.6, 447-452 (1971)

54. OBERSTEINER, H. Weitere Bemerkungen über die Fettpigmentkörnchen im Zentralnervensystem. Arb.Neurol.Inst. Wien 11, 400-406 (1904)

55. OLSZEWSKI, J. Cytoarchitecture of the Human Brain Stem. S.Karger-Verlag Basel, New York (1954) (zit. bei BLINKOV 1968)

56. OTABE, J.S.
 HOROWITZ, A. Morphology and Cytoarchitecture of the Red Nucleus of the Domestic Pig. J.Comp. Neurol. 138, 373-390 (1970)

57. PANTELAKIS, S. Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central: l'angiopathie congophile. Topographie et fréquence. Mschr.Psychiat. Neurol.128, 219-256 (1954)
58. RAMSEY, H.J. Ultrastructure of Corpora amylacea. J.Neuropath. exp. Neurol.14, 25-39 (1965)
59. PEIFFER, J. Durch Alterung der Hirngefäße bedingte Abbauprozesse. Verh.Dtsch.Ges.Path.52, 155-164 (1968)
60. QUADBECK, G. Pathochemie der Alternsvorgänge im Gehirn. Verh.Dtsch. Ges.Path.52, 64-74 (1968)
61. RAMON Y CAJAL, S. Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Bd.II, 252-269 (1955)
62. RAVENS, J.R. Neuroglial Changes in the Senile Brain. Proc.^{5th}
CALVO, W. Int.Congr.Exp.Neuropath.Zürich 506-512 (1965)
63. RESCH, J.A. Ethilogic Mechanisms in Cerebral Atherosclerosis. Arch.Neurol.19, 617-628 (1964)
BAKER, A.B.
64. SABUNCU, M. Probleme der Quantifizierung neuropathologischer Befunde. 2.Sympos.Arbeitsgemeinschaft.Gerontopsych.9, 36-41 (1972) Berlin
65. SATERNUS, K.-S. Fünf weitere Obduktionsbefunde bei Über-100-jährigen. Act.Geront.1, 667-678 (1971)
SELBERG, W.
66. SCHLOTE, W. Die Amyloidnatur der kongophilen, drusigen Entartung der Hirnarterien (Scholz) im Senium. Acta Neuropath. Berlin 4, 449-468 (1965)
67. SCHNACKENBERG - Todesursachen und Grundleiden bei 200 Über-90-jährigen. Z.Gerontol.3, 11-23 u.79-87 (1970)
v. FREYBERG, M.
68. SCHNEIDER, H. Morphologische Veränderungen des Rückenmarks im hohen Alter. Z.Gerontol.2, 71-90 (1971)
FERSZT, R.

69. SCHOLZ, W. Studien zur Pathologie der Hirngefäße. II. Die drusige Entartung der Hirnarterien und -capillaren (eine Form seniler Gefäßerkrankung). Z.ges. Neurol.Psych.162, 694-714 (1938)
70. ders. Degenerationsprozesse und ihre Ausbreitung im Nervensystem. In Hdb.spez.path. Anatomie und Histologie Bd.XIII, 1.Teil,Bd.Teil A, 28-40 (1957)
71. SEITELBERGER, F. Allgemeine Neuropathologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. Verh.dtsch. Ges.Path.52, 32-64 (1968)
72. ders. Zur regionalen Pathologie des Extrapiramidal-Motorischen Systems. Wiener Z.Nervenheilk.23, 1-16 (1965/66)
73. SOLCHER, H. Über die Cytologie und Involution des Ruber. Journ.Hirnforsch.2, 391-401 (1955/56)
74. SPATZ, H. Über nervöse Zentren mit eisenhaltigem Pigment. Z.ges.Neurol.u.Psych.25, 102-104 (1921)
75. ders. Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des Extrapiramidal-Motorischen Systems. Z.ges.Neurol.u.Psych.7, 261-390 (1922)
76. ders. Anatomie des Mittelhirns. In: Hdb.d.Neurologie (Bumke und Foerster), Bd.I, 474-535, J.Springer Verlag, Berlin 1935
77. SPIELMEYER, W. Histopathologie des Nervensystems. Bd.I. J.Springer Verlag (1922)
78. STERN, K. Der Zellaufbau des menschlichen Mittelhirns. Z.ges.Neurol. u.Psych.145, 521-598 (1936)

79. STILLER, D.
KATENKAMP, D. Zur Biomorphose des alternden Gehirns unter besonderer Berücksichtigung seniler Amyloidablagerungen. Z.Alternsforsch.23/4, 361-375 (1971)
80. STOCHDORPH, O. Zur nosologischen Stellung der kongophilen Angiopathie (sog.Altersamyloidose) des Gehirns. Verh.Dtsch.Ges.Path.52, 233-236 (1968)
81. SULKIN, N.M.
SRIVANIJ, P. The Experimental Production of Senile Pigments in the Nerve Cells of Young Rats. J.Gerontol.15, 2-9 (1960)
82. THEIMER, W. Altern und Alter. Stand der experimentellen Gerontologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973
83. TOMASCH, J. Gibt es einen altersbedingten kontinuierlichen Neuronenverlust? Wiener klin. Wochenschr.11, 169-170 (1972)
84. TREFF, W.M. Interferometrische Dickenbestimmung von Hirnschnitten. J.Hirnforsch.6/1, 25-77 (1962)
85. ders. Einfluß der Schnittdicke auf die meßbaren Größen bei Nervenzellen. Proceedings 1.Int.Congress for Stereology, Wien 1963
86. ders. Größenbestimmung der Nervenzellen und Gliazellen im Caudatum mediale bei unterschiedlicher Schnittdicke. Vogt, Hirnforschung 6/2, 123-136 (1963)
87. ders. Numerische und Volumenzelldichte im Caudatum Mediale: Mit besonderer Berücksichtigung des quantitativen Auswertungsfehlers bei Zellzählung. Progr. in Brain Res.6, 139-146 (1964)

Diese Arbeit entstand auf Anregung und mit großzügiger Unterstützung von Herrn Professor Dr. med. J. CERVOS-NAVARRO. Ihm möchte ich für die Überlassung des Themas und seine stets aufmunternden Worte danken.

Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts, die mir durch kritische Bemerkungen und anerkennende Worte, sowie durch ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit geholfen haben.

Für ihre Hilfe bei der Herstellung der histologischen Präparate und die nette Zusammenarbeit danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen herzlich.

Ebenfalls danke ich Frau Med. Ass. P. MEINHARD für ihre Mitarbeit bei der Anfertigung eines Teils der Schnitte und Färbungen.

Besonders herzlich danken möchte ich Frau Dr. med. G. EBHARDT, die mich während der ganzen Arbeit betreute. Sie stellte mir nicht nur ihr umfangreiches histologisches Wissen zur Verfügung, sondern war jederzeit bereit, auf meine Fragen einzugehen. Ihr persönlicher Einsatz war eine unschätzbare Hilfe.

Auch den Mitarbeitern der Graphik- und der Fotoabteilung des Klinikums Steglitz, sowie Herrn L. OEHRING, der mir freundlicherweise die Fotos anfertigte, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

19. 2.1947 geboren in Chemnitz/Sachsen, als zweites Kind des Kaufmanns Gerhard Oppen und seiner Ehefrau Ilse, geb. Fleisch
- 1953 - 1957 Besuch der Volksschule in Bad-Marienberg/Westerwald und Memmingen/Allgäu
- 1957 Aufnahme in die Städt. Oberrealschule in Memmingen
- 1962 Übersiedlung der Familie nach Kopenhagen/Dänemark
Eintritt in das Staatl. Internatsgymnasium Schloß Plön, in Plön/Schleswig-Holstein
12. 5.1967 Reifeprüfung am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Internatsgymnasiums in Plön
- 1967/68 WS Erstimmatrikulation an der Freien Universität Berlin
Studienfach: Soziologie
- 1968/69 WS Fakultätswechsel nach Ablegen einer Ergänzungsprüfung zum Abitur, Kleines Latinum; neues Studienfach: Humanmedizin
- 1970/71 WS Ärztliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin
- 1971/72 WS Studium an der Universität Wien/Österreich
- 15.8.1974 Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin
- 20.9.1974 Eheschließung mit Dipl.Geol. Klaus Weistroffer
- 15.10.1974 Medizinalassistentenzeit:
- 15.12.1975 im Klinikum Steglitz, Berlin
Institut für Neuropathologie (Prof. Dr. Cervos-Navarro)
im Städt. Behring Krankenhaus, Berlin
Abt. Innere (Prof. Dr. Pezold)
im Martin-Luther Krankenhaus, Berlin
Abt. Chirurgie (Prof. Dr. Rücker)

